

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. H. Hippus

**Screening-Untersuchung zur Bedeutung von
angeborenen Rot-Grün-Farbsinnstörungen
als genetische Marker bei affektiven Psychosen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Heribert Nickl
aus München
1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. H. Hippus

**Screening-Untersuchung zur Bedeutung von
angeborenen Rot-Grün-Farbsinnstörungen
als genetische Marker bei affektiven Psychosen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Heribert Nickl
aus München
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatter: ... Prof. Dr. N. Matussek

.....

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hinrichs

.....

Mitbetreuung durch
den promovierten

Mitarbeiter: ... Dr. W. Semmler

Dekan: ... Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen

Prüfung: ... 23. 07. 87

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 1980 bis März 1982 an der Nervenklinik, sowie an der Augenklinik der Universität München durchgeführt.

Bei Herrn Prof.Dr.N.Matussek möchte ich mich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas der Arbeit bedanken.Herrn Prof.Dr.Lund danke ich für das Zur-Verfügung-Stellen der augenärztlichen Untersuchungsgeräte.

Im besonderen gilt mein Dank Herrn Dr.med.W. Semmler für die geduldige Unterstützung im psychiatrischen Bereich der Arbeit,Herrn Dr.med. W.Herbolzheimer für die Anleitung in der augenärztlichen Untersuchungstechnik,und Herrn Dr. med.habil.E.Rüther für mannigfaltige Korrekturvorschläge an der gesamten Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	S.5
2.	Literaturübersicht	S.10
2.1.	Depressionsbegriff	S.10
2.2.	Grundlagen der genetisch-psychiatrischen Forschung auf dem Gebiet der affektiven Psychosen	S.15
2.2.1.	Zwillingsstudien	S.15
2.2.2.	Adoptionsstudien	S.16
2.2.3.	Familienstudien	S.17
2.2.4.	Neurochemische Typisierung	S.18
2.2.5.	Koppelungsstudien	S.20
2.2.5.1.	Autosomale Markerstudien	S.21
2.2.5.2.	X-chromosomale Koppelung	S.21
2.2.6.	Zusammengefaßte Kritik	S.26
2.2.6.1.	Zur Methode	S.26
2.2.6.2.	Zu den Ergebnissen	S.32
2.2.7.	Abschließende Übersicht	S.35
2.3.	Aufgabenstellung	S.37
3.	Eigene Untersuchungen-Methodik	S.38
3.1.	Auswahl der Probanden	S.38

3.2.	Diagnose der Farbsinnstörung	S.39
3.2.1.	Protanomalie	S.39
3.2.2.	Protanopie	S.40
3.2.3.	Deutanomalie	S.40
3.2.4.	Deutanopie	S.40
3.3.	Psychiatrische Diagnose	S.43
3.4.	Verfahren zur Auswertung	S.45
4.	Ergebnisse	S.48
4.1.	Legende	S.48
4.2.	Darstellung der Stammbäume mit Kasuistik	S.49
5.	Auswertung	S.66
5.1.	Gesamtgruppe	S.66
5.2.	Bezugsgruppe	S.67
5.3.	Darstellung der einzelnen Untergruppen	S.68
6.	Diskussion	S.76
7.	Zusammenfassung	S.83
	Literaturverzeichnis	S.86
	Lebenslauf	S.93

1. Einleitung

In der psychiatrischen Genetik geht es um die Erforschung der endogenen Faktoren psychiatrischer Erkrankungen, wobei man drei Ebenen unterscheiden kann (57).

1. phänotypische Ebene

Die allermeisten Erkrankungen sind noch nicht weiter als bis zur phänotypischen Ebene zu verfolgen, d.h. die familiäre Häufung legt einerseits eine entscheidende Bedeutung von Erbfaktoren in der Entstehung der Erkrankung nahe, andererseits kann keine genaue, zum Beispiel metabolische Störung, keine Chromosomenanomalie, überhaupt keine objektivierbare organische Grunderkrankung nachgewiesen werden. Man bleibt also angewiesen auf die Psychopathologie und/oder die verhaltensgenetische Klassifikation. Diese klassischen diagnostischen Kriterien erlauben aber als entfernte Merkmale keine objektive genetische Interpretation.

2.chromosomale Ebene

Auf der Ebene der Chromosomenaberrationen kann man gewissen Erkrankungen (zum Beispiel Trisomie 21 = Mongoloismus) numerische oder strukturelle Veränderungen an bestimmten Chromosomen zuordnen, ohne allerdings die dadurch hervorgerufenen funktionellen, zum Beispiel biochemischen, Veränderungen zu kennen.

3.molekulare Ebene

Bei einigen Stoffwechselerkrankungen ist man auf die molekulare Ebene und damit in einen sehr gennahen Bereich vorgedrungen, d.h. man kann den direkten Zusammenhang zwischen Stoffwechselstörungen, die durch Einzelgenmutationen entstehen, und daraus resultierenden Krankheitsbildern darstellen. Beispiele sind die Phenylketonurie, die Leukodystrophie, oder die Sphingolipidosen.

Die klassischen psychiatrischen Erkrankungen, die affektiven Psychosen und die Schizophrenien sind bisher, trotz aller im weiteren Verlauf beschriebenen

Versuche, im wesentlichen nur auf der ersten, der phänotypischen Ebene zu erfassen.

Zur genaueren Einteilung werden in der psychiatrischen Genetik die klassischen genetischen Untersuchungsmethoden verwendet:

- Familienuntersuchungen,
- Zwillingsuntersuchungen,
- Adoptionsstudien,
- neurochemische Typisierungen,
- Koppelungsstudien.

Die letztgenannten Koppelungsstudien mithilfe von Markierungsgenen werden seit Anfang der siebziger Jahre zur Erforschung der affektiven Psychosen in verstärktem Maße verwendet (21). Man versucht dabei bekannte Gendefekte (Xg-Blutgruppe, Rotgrünblindheit) in ihrem Erbgang mit dem Erbgang von postulierten Gendefekten (zum Beispiel "Depression") zu vergleichen, d.h. man sucht nach einer genetischen Koppelung eines objektiven Genschadens (=Markierungsgen) mit einem angenommenen Genschaden.



Um als Markierungsgen verwendbar zu sein, muß ein Parameter folgende Eigenschaften erfüllen (22):

- 1) es muß sich um eine Eigenschaft handeln, die in einem bekannten, monogenen Erbgang weitergegeben wird und mit objektiven Untersuchungsmethoden einfach zu bestimmen ist.
- 2) der Parameter muß gehäuft bei einer klinisch homogenen Gruppe aus dem Bereich der affektiven Psychosen vorkommen, ohne jedoch selbst Ursache oder Folge der Erkrankung zu sein.
- 3) Erbgang des Parameters und der affektiven Erkrankung müssen im Stammbaum auf das Engste korreliert sein.
- 4) das Markierungsgen muß auch im gesunden Zustand nachweisbar sein.

Nicht verwechselt werden dürfen die Begriffe K o p p e l u n g und A s s o z i a t i o n. Assoziation bedeutet, daß ein Merkmal häufig in Verbindung mit einem anderen zu finden ist, jedoch

ohne Gemeinsamkeiten in ihrem Erbgang. Zum Beispiel haben Patienten mit Ulcus duodeni überzufällig häufig die Blutgruppe O (31).

2. Literaturübersicht

2.1. Depressionsbegriff

Das von KRAEPELIN Anfang unseres Jahrhunderts als Einheit angesehene Krankheitsbild der Cyclothymie, in das er Depressive, Manisch-Depressive und Maniker einordnete, blieb - im Gegensatz zur Schizophrenie - eine mit den Mitteln der psychiatrischen Genetik schwer zu fassende Erscheinung.

Der entscheidende Schritt war Ende der fünfziger Jahre das Ergebnis einer Arbeit von LEONHARD. Er sah im Verlauf ausgedehnter Familienuntersuchungen Gründe, eine unipolare Verlaufsform (UP), von einer bipolaren Verlaufsform (BP) zu unterscheiden (33, 34).

Dieser Ansatz wurde durch die in den sechziger Jahren erschienenen Arbeiten von ANGST und PERRIS unterstützt, die weitere Unterschiede herausarbeiteten: daß in Familien von BP-Patienten gehäuft BP-Verläufe auftreten, während in den Familien von

UP-Patienten mehr und ausschließlich UP-Verläufe vorkommen, und daß an der UP-Depression mehr Frauen als Männer erkranken (2,46).

Die schon von LEONHARD in Betracht gezogene Möglichkeit, daß es sich bei der bipolaren und der unipolaren Depression um zwei verschiedene Krankheiten handeln könnte, wurde durch diese Arbeiten betont, in denen auch gezeigt wurde, daß die bipolaren Patienten meistens früher erkranken, als die unipolaren. Die Ergebnisse von LEONHARD, ANGST und PERRIS waren Ausgangspunkt für den in den darauffolgenden Jahren oft unternommenen Versuch, in Familienuntersuchungen die große Gruppe der affektiven Psychosen in Untergruppen aufzugliedern:

WINOKUR (6,51,54,55) unterteilt die unipolare Verlaufsform in eine

-depressive spectrum disease (DSD) mit frühem Krankheitsbeginn, einem Überwiegen des weiblichen Geschlechts, gehäuften Fällen von Alkoholum, antisozialer Persönlichkeit und hoher Familienbelastung,

und eine

-pure depressive disease (PDD) mit spätem Beginn,gleicher Geschlechtsverteilung,die er noch in eine sporadische Form ohne Familienbelastung und eine familiäre Form mit erhöhter Familienbelastung unterteilt.

DUNNER und FIEVE (15,18) unterteilen die bipolare Verlaufsform in

-BP I:Patienten mit depressiven und manischen Phasen,die wegen Manie in stationäre Behandlung kommen,

und

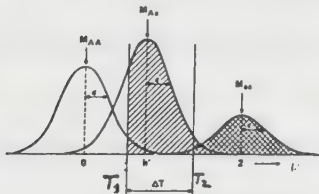
-BP II:Patienten mit depressiven und wenigstens dreitägigen hypomanischen Phasen.

Versuche,diese neu definierten Untergruppen mit pharmakologischen,biochemischen,neurophysiologischen Eigenschaften stabil zu verknüpfen,sind bisher,trotz vielfältiger und breitangelegter Versuche gescheitert (22).Die Aufteilung der affektiven Psychosen in unipolare und bipolare Verlaufsform ergab zwar eine Vielzahl an neuen Forschungsergebnissen,

es ist aber noch nicht möglich zu beantworten, ob es sich um zwei unterschiedliche Verlaufsformen einundderselben Erkrankung handelt (31, 47, 50, 56, 57).

Die Streitfrage, ob es sich um eine genetische Einheit, oder um zwei verschiedene genetische Modelle handelt, wird aufgegriffen durch das "genetische Schwellenmodell" von GERSHON und KIDD (22):

Abbildung 1: genetisches Schwellenmodell
nach Gershon und Kidd (1977)



M_{AA}
 M_{Aa} unterschiedliche Genotypen
 M_{aa}
 T_1 Schwelle für UP
 T_2 Schwelle für BP

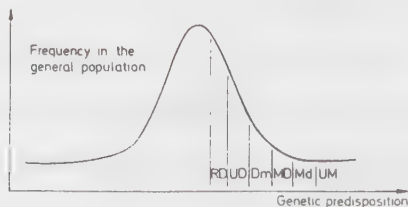
M_{AA}, M_{Aa}, M_{aa} stellen drei verschiedene Genotypen dar, deren genetisch determinierte Anfälligkeit für affektive Erkrankungen von M_{AA} nach M_{aa} zunimmt.

Unter Annahme gleicher Umwelteinflüsse ergibt sich eine Schwelle T_1 für das Manifestwerden einer unipolaren Depression beim Genotyp M_{aa} und M_{Aa} und eine Schwelle T_2 für das Manifestwerden einer bipolaren Depression beim Genotyp M_{Aa} und M_{aa} .

Dieses Modell trägt der Beobachtung Rechnung, daß in UP-Familien vor allem unipolare Verläufe festgestellt werden, in BP-Familien aber auch unipolare Verläufe. Unbewiesene und unbeweisbare Voraussetzung ist allerdings der Genotyp (AA, Aa, aa), der einen schwerpunktmäßigen Genort für affektive Erkrankungen, d.h. einen monogenen Erbgang postuliert.

Das Modell von GERSHON und KIDD wurde 1980 von ANGST et al.(1) modifiziert:

Abbildung 2: genetisches Schwellenmodell nach Angst et al.(1980)



RD:reaktive Depression UM:unipolare Manie
UD:unipolare Depression
Dm,MD,Md:Subtypen der bipolaren Depression

2.2. Grundlagen der genetisch-psychiatrischen

Forschung auf dem Gebiet der affektiven

Psychosen

2.2.1. Zwillingsstudien:

Nach GERSHON et al. (28,22), die sechs Studien zur Zwillingsforschung bei affektiven Psychosen überarbeiteten und zusammenfaßten, beträgt die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen gemittelt 69,2 %, d.h. erkrankt ein eineiiger Zwilling an einer affektiven Psychose, so erkrankt in 69,2 % der Fälle auch der andere Zwilling an einer affektiven Psychose. Bei zweieiigen Zwillingen beträgt die Konkordanzrate nur 13,3%.

Eine Studie von PRICE (47), der 1968 zwölf Paare von eineiigen Zwillingen untersuchte, die nicht zusammen aufgewachsen sind - und deren Gemeinsamkeiten also ganz stark auf die gemeinsamen Erbanlagen schließen lassen - ergab eine Konkordanzrate von 67 %.

Diese Arbeiten lassen folgende Schlüsse zu:

- 1) Die bei eineiigen Zwillingen deutlich höhere Konkordanz in Bezug auf affektive Erkrankungen, die offensichtlich unabhängig von der Umwelt-

belastung festzustellen ist, weist auf einen genetischen Faktor beim Auftreten von affektiven Psychosen hin.

2) Da die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen aber nicht 100 %, sondern nur 69,2 % beträgt, ist die Penetranz des Merkmals "affektive Psychose" kleiner als 100 %, mithin abhängig von anderen Faktoren.

3) Somit muß geschlossen werden, daß andere Faktoren bei der Ausprägung des Merkmals beteiligt sind.

2.2.2. Adoptionsstudien:

MENDLEWICZ und RAINER führten 1977 eine Studie durch (40), in der 29 an einer affektiven Psychose leidende Patienten mitsamt Familie untersucht wurden. Diese Patienten waren allesamt ganz frühzeitig adoptiert worden. Dabei wurde festgestellt, daß die leiblichen Eltern 2,5-mal häufiger an einer affektiven Psychose litten, als die Adoptiveltern. Die 1977 gefundenen Ergebnisse wurden 1978 durch eine Arbeit von CADORET (12) im wesentlichen bestätigt.

Daraus ergibt sich analog zu den Zwillingsstudien:

Ein genetischer Faktor hat am Auftreten einer affektiven Psychose deutlich Anteil, milieuhängige Faktoren allein erklären die Daten der Adoptionsstudien nicht.

2.2.3. Familienstudien:

GERSHON hat 1976 acht Familienstudien zusammengefaßt und überarbeitet (22,28). Danach liegt die Wahrscheinlichkeit, an einer affektiven Psychose zu erkranken (= Inzidenz) bei den Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) eines Patienten mit affektiver Psychose signifikant über der durchschnittlichen Erkrankungs Wahrscheinlichkeit von 0,6 - 3,3 % (FREMMING, 1951, HELGASSEN 1964, GERSHON, LIEBOWITZ 1975). Sie schwankt bei den männlichen Verwandten ersten Grades zwischen 5,9 und 18,4 %, bei den weiblichen Verwandten ersten Grades zwischen 7,1 und 31,9 %.

Darüber hinaus ist zu beobachten, daß sich das Merkmal "affektive Psychose" nicht in der 25 %igen oder 50 %igen Art und Weise im Stammbaum verteilt, die auf einen einfachen rezessiven oder dominanten Erbgang nach Mendel schließen lassen dürfte. Die Verteilungs-

quoten sind weit geringer. Außerdem tritt das Merkmal zwar häufig, aber nicht sicher in aufeinanderfolgenden Generationen auf. Abgesehen davon, daß durch diese Studien der oben erwähnte "genetische Faktor" noch einmal betont wird, muß man wegen der nicht-mendelschen Verteilung an eine verminderte Penetranz des Merkmals "affektive Psychose" oder an einen multifaktoriellen Erbgang denken. Das häufige Auftreten in aufeinanderfolgenden Generationen betont den "eher dominanten" Erbgang (31,56).

2.2.4. Neurochemische Typisierung:

Seit STEWART und ELSTON (17) postulierten, daß stabile biochemische Unterschiede genetische Unterschiede sehr wahrscheinlich machen, wird auf der Suche nach der veränderten Proteinstruktur bei affektiven Psychosen das Vorkommen sämtlicher erdenklicher biologischer Charakteristika bei Patienten mit affektiven Psychosen und deren Verteilung im Stammbaum untersucht. Das Hauptaugenmerk ist dabei auf den neuroendokrinologischen Stoffwechsel und seine Substrate gerichtet (21).

Dieses im Stammbaum verfolgbare Charakteristikum muß nach GERSHON folgenden Anforderungen genügen:

- 1.) Es muß mit einer erhöhten Krankheitsanfälligkeit verbunden sein.
- 2.) Es muß erblich sein und keinesfalls Ergebnis der Erkrankung.
- 3.) Es muß im gesunden Zustand zu beobachten sein.
- 4.) Es darf im Stammbaum nicht unabhängig von der Erkrankung weitervererbt werden.

Nach Überprüfung der Ergebnisse mittels der oben angeführten Kriterien bleiben nach GERSHON (22) und ZERBIN-RÜDIN (57) zwei verfolgenswerte theoretische Ansätze:

- 1.) die bei Patienten mit affektiver Psychose erhöhte Aktivität der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) (27),
- 2.) der Lithiumindex $Li_{/Ery} : Li_{/Plasma}$, der bei Patienten mit bipolarer Depression höher zu sein scheint, als bei Patienten mit unipolarer Depression (30).

2.2.5. Koppelungsstudien:

Könnte man die Koppelung der affektiven Psychosen mit einem bekannten chromosomalen Marker beweisen, d.h. das regelmäßige Auftreten im Stammbaum zum Beispiel von Depressionen und Hämophilie, so würde das

- 1.) eindeutig einen "genetischen Faktor beweisen,
- 2.) und sogar den Erbmodus aufzeigen.

Gekoppelt nennt man genetische Merkmale nur dann, wenn

- 1.) die beiden Genorte auf demselben Chromosom liegen,
- 2.) die beiden Genorte fast unmittelbar benachbart liegen, da sie sich sonst wegen der hohen Wahrscheinlichkeit des crossing-over, d.h. des Austausches von Chromosomenstücken während der Zellteilung, keine typische Korrelation ergeben kann (32) .

2.2.5.1. autosomale Markerstudien:

Es wurde versucht, eine Korrelation zwischen Eigenschaften, die bekanntermaßen auf autosomalen Chromosomen determiniert sind und den affektiven Psychosen aufzuzeigen. So zum Beispiel mit Blutgruppe O (PARKER, MASTERS 1967), Blutgruppe B (TANNA, WINOKUR 1968), verschiedenen HLA-Typen (CAZULLO 1974, EBERHARD 1970, SHAPIVO 1976), Haptoglobin und Komplement C₃ (TANNA 1976).

Einmal gefundene Ergebnisse konnten entweder nicht nachvollzogen oder widerlegt werden, sodaß zur Zeit **k e i n** Anhalt für eine autosomale Koppelung besteht. (22,57).

2.2.5.2. X-chromosomale Koppelung:

Da das weibliche Geschlecht unter den Patienten mit affektiven Erkrankungen überwiegt, - nach SCHULTE-TÖLLE (48) erkranken Frauen zweimal so häufig wie Männer - liegt es nahe, an einen an das Geschlechtschromosom X gebundenen Erbgang zu denken. Diese Idee bietet sich seit langer Zeit an, wurde allerdings

immer wieder verworfen, da in den zusammengetragenen Stammbäumen eine - mit dem X-gebundenen Erbgang unvereinbare - Vater-Sohn-Übertragung durchaus üblich ist (22,57).

Ungeachtet dieses Einwandes wurden von REICH (1969), WINOKUR (1969), MENDLEWICZ (1974, 1980), GERSHON (1976, 1981), BARON (1976, 1980), BELMAKER (1976) und in einer von verschiedenen Zentren gemeinsam unternommenen WHO-Studie (1979) Stammbäume von Patienten mit affektiven Psychosen auf Merkmale hin untersucht, die auf dem X-Chromosom determiniert sind (4,5,7,19,21,23,36,37,38,41).

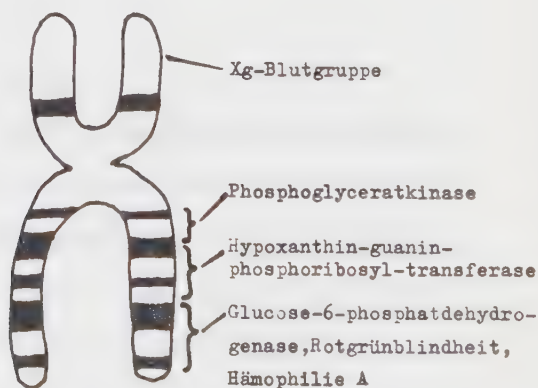


Abbildung 3: X-Chromosom nach McKusick

Die oben angeführten und im weiteren Text näher kommentierten Arbeiten wurden geschrieben, um eine Koppelung zwischen affektiven Psychosen und

- der Xg-Blutgruppe,
- der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase,
- der Rotgrün-Farbenblindheit

nachzuweisen.

MENDLEWICZ fand zwischen 1971 und 1973 (38,41) in den Familien von 185 Patienten mit affektiven Psychosen einen Anhalt für eine Koppelung zwischen

- bipolarer Depression und Grünblindheit,
- bipolarer Depression und Rotblindheit,
- bipolarer Depression und der Xg-Blutgruppe,

jedoch keinen Hinweis für eine Koppelung zwischen

- unipolarer Depression und Rotblindheit,
- unipolarer Depression und der Xg-Blutgruppe.

In einer 1979 veröffentlichten Arbeit (37) konnte MENDLEWICZ bei einer von 120 Familien nachweisen, daß eine Koppelung zwischen Rotblindheit und affektiver Psychose möglich ist. Bei 4 von 120 Fa -

milien ließ sich ein gewisser Trend dazu nicht ausschließen.

BELMAKER berichtete 1976 über eine Familie (7), in der der Vater Alkoholiker, die Mutter "psychisch depressiv" ist. Von den neun interviewten Kindern wurden fünf als "psychotisch" (z.B. bipolar depressiv, akut schizophren, schizoaffektiv erkrankt) beschrieben. Ein zehntes Kind ist an Suicid gestorben. Da in dieser außerordentlich belasteten Familie die Xg-Blutgruppe nachzuweisen ist, erscheint eine Koppelung Xg-Blutgruppe/affektive Psychosen möglich.

BARON beschrieb 1977 die Familie (4) einer schizoaffektiven, auf Lithium ansprechenden Patientin und konnte im Stammbaum eine mögliche Koppelung zwischen der schizoaffektiven Psychose und der Farbenblindheit darstellen.

GERSHON untersuchte (24) zwischen 1974 und 1978 alle affektiv psychotischen Patienten auf Familienbelastung und Farbenblindheit. Dabei definierte er

bipolare Depression und cyclothyme Persönlichkeit als zusammengehörige Krankheitsgruppe. Bei 6 zur genaueren Untersuchung in Frage kommenden Familien ließ sich kein eindeutiger Hinweis auf Koppelung herausarbeiten, in keinem der Fälle sprachen die Ergebnisse klar für eine Koppelung zwischen affektiver Psychose und Farbenblindheit.

1979 schlossen sich das National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland, USA, die psychiatrische Universitätsklinik in Basel, das neurobiochemische Institut Rigshospitalet in Kopenhagen und das psychiatrische Institut der Universität Brüssel zu einer WHO-Studie zusammen (23). Dabei wurden in Bethesda 6, in Brüssel 8, in Kopenhagen und Basel je 1 untersuchenswerte Familie gefunden.

Als psychiatrisch krank wurden Personen betrachtet, wenn sie die Diagnose unipolare oder bipolare Depression oder cyclothyme Persönlichkeit hatten. Die Farbenblindheit wurde mit dem VELHAGEN-Test diagnostiziert. Konnte jemand nicht persönlich untersucht werden, so wurden Angehörige befragt. Ausgewertet wurden die

Stammbäume nach der im weiteren Text noch beschriebenen Methode von EDWARDS (16), ELSTON und STEWART (11,17), ergänzt durch das Ottsche LIPED-Computerprogramm und die "lod-score"-Methode nach MORTON (45).

In keiner der untersuchten Familien konnte nach den für die genannten Untersuchungsmethoden gültigen Kriterien eine Koppelung nachgewiesen werden. Lediglich das Ergebnis einer einzigen Familie, die MENDLEWICZ schon 1979 in seiner Arbeit (37) beschrieben hatte, kam den geforderten Voraussetzungen nahe. Die Ergebnisse lassen an eine gewisse "lose Koppelung" denken, bei neun Familien waren keinerlei Zeichen von Koppelung nachweisbar.

2.2.6. Zusammenfassende Kritik:

2.2.6.1. Zur Methode:

Statistisch ausgewertet wurden die im vorausgegangenen Kapitel kommentierten Arbeiten nach den Methoden von EDWARDS (16), ELSTON und STEWART (11,17), und MORTON (45).

Die Methode nach EDWARDS arbeitet nach folgendem System: in den Stammbäumen werden die Personen gezählt, die für eine Koppelung der Rotgrünblindheit und affektiver Psychose sprechen. Das sind die Personen, die über beide oder keine von beiden Eigenschaften verfügen. Ebenso werden die Personen gezählt, die gegen eine Koppelung der beiden Merkmale sprechen. Das sind die Personen, die nur über eine der beiden Eigenschaften verfügen. Von den letzteren nimmt man an, daß ihnen der Austausch von Chromosomenstücken bei der Meiose (= crossing-over) widerfahren ist, und nennt sie deswegen "Rekombinanten".

Im Prinzip geht man nun davon aus, daß eine Koppelung umso wahrscheinlicher ist, je weniger Rekombinanten vorkommen - schon eine Verteilung von 1:1 spricht gegen eine Koppelung. Der minimale Wert, den die sogenannte "recombination fraction θ " erreichen kann, ist 0,0 und spricht für eine Koppelung, da überhaupt keine Rekombinanten vorkommen. Der maximale Wert, den die "recombination fraction θ " erreichen kann, ist $\theta = 0,5$. Denn, wie oben erwähnt, genügt bereits ein 1:1-Verhältnis von Rekombinanten:Nicht-Rekombinanten, um die Koppelungshypothese zu verwerfen.

Bei der Auswertung der Stammbäume rechnet man mit folgender Verteilung von "Wahrscheinlichkeiten": man berechnet jeweils den Wert, der sich ergibt, wenn man die Wahrscheinlichkeit, mit der eine konkrete Verteilung Kombinant:en:Rekombinant:en bei $\theta = 0,0$ auftritt, ins Verhältnis setzt zur Wahrscheinlichkeit, daß diese gefundene Verteilung bei $\theta = 0,5$ auftritt. Den Zähler dieses Bruches errechnet man nun für alle möglichen Werte von $\theta = 0,0 - 0,5$, der Nenner bleibt konstant. Um das Abschätzen der Wahrscheinlichkeiten zu erleichtern hat EDWARDS ein Tafelsystem ausgearbeitet, ELSTON und STEWART haben ein System aufgestellt, das bei Stammbäumen mit mehreren Generationen funktioniert (11,16,17).

Trägt man in ein Koordinatensystem nun die sich aus dem Bruch ergebenden Werte ($=$ odds) auf der Ordinate, die dazu gehörenden Werte der "recombination fraction" auf der Abszisse ein, so ergibt sich eine Kurve mit einem Maximum (siehe Abbildung 4 u.5). Liegt dieses Maximum nahe $0,0$, so spricht das Ergebnis für eine Koppelung (close linkage: $\theta < 0,09$), liegt es nahe an $0,5$, so spricht das gegen eine Koppelung.

Abbildung 4:

Koppelung

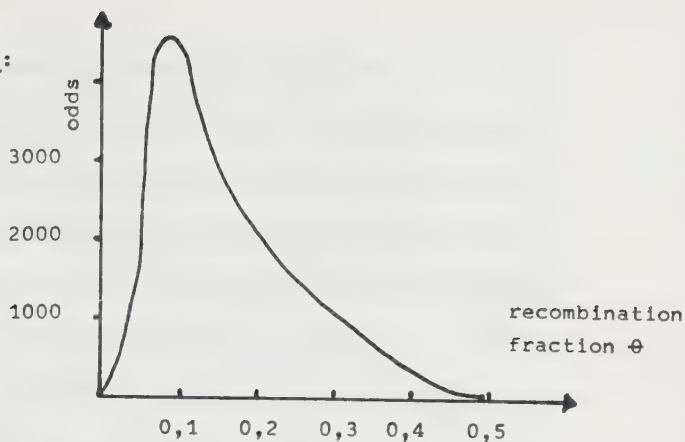
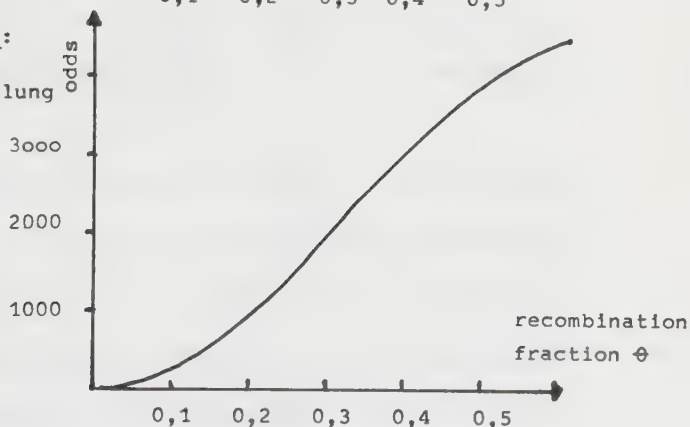


Abbildung 5:

keine Koppelung

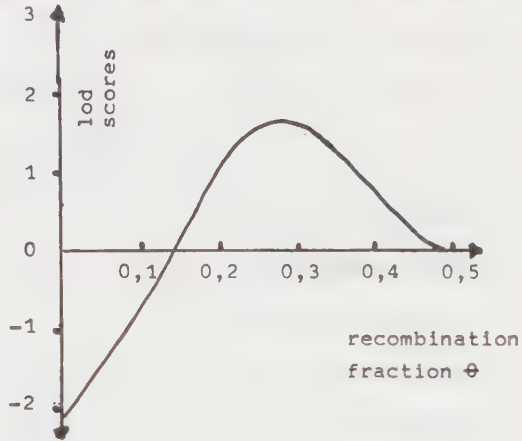


Der "lod-score" nach MORTON (45) ist der Logarithmus zur Basis 10 der "odds" der EDWARDS-Methode. Trägt man - analog zur Edwards-Methode - die lod-scores, die sich aus den Stammbäumen ergeben, zur "recombination-fraction" von 0,0 bis 0,5 auf, so ergibt sich ebenso eine Kurve mit einem Maximum (siehe Abbildung 6). Die Kurve spricht für eine Koppelung, wenn der maximale lod-score $> 3,0$ ist und bei einem θ möglichst

nahe 0,0 auftritt (close linkage: $\theta \leq 0,09$). Die Kurve spricht gegen eine Koppelung, wenn das Maximum des lod-scores ≤ -2 ist. Die Zwischenwerte $-2 \leq \text{lod-score} \leq 3,0$ sind nur tendenziell zu interpretieren (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6:

eventuelle
Koppelung



Beide Methoden stammen aus der Genetik, bzw. Human-genetik. MORTON zum Beispiel verwendete seine Methode, um die Koppelung zwischen der Elliptozytose und dem Rhesusfaktor zu beweisen. Die Verteilung dieser beiden Merkmale im Stammbaum kann durch objektive Laboruntersuchungen zweifelsfrei festgestellt werden, außerdem können problematische Begriffe wie "Penetranz" und "Dominanz" durch vollständige Stammbäume und sehr hohe Fallzahlen klar eingegrenzt werden.

In einem anderen Licht erscheint die Verwendung dieser statistisch höchst genauen Methoden jedoch, wenn klinisch herausgearbeitete, komplexe Merkmale wie "Depression", "Manie", "hypomanischer Zustand", "cyclothyme Persönlichkeit"... ,eventuell aufgrund von Erzählungen Verwandter diagnostiziert, in den Stammbaum eingesetzt, und dann mit objektiven Merkmalen wie der Rotgrünblindheit in einer logarithmischen Funktion verquickt werden.

Die EDWARDS-Methode kann außerdem nicht auf komplette Stammbäume, sondern nur auf einzelne Generationen angewendet werden. Um sie also benützen zu können, müssen die Stammbäume "auseinandergebrochen" und anschließend wieder rechnerisch "zusammengesetzt" werden. Zusätzlich müssen 100%ige Penetranz und gleiche Altersverteilung des Merkmals "affektive Psychose" vorausgesetzt werden. Man kann allerdings als sicher annehmen, daß beide Voraussetzungen nicht zutreffen.

Die Methode nach ELSTON- STEWART und MORTON ist zwar für Stammbäume mit mehreren Generationen anwendbar,

erfordert aber eine theoretische Festsetzung der unbekannten Genfrequenz und der Penetranz des Merkmals.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine Kluft besteht zwischen der diagnostischen Unklarheit der eingegebenen Kriterien (Manie, Depression, ...) und der mathematischen Genauigkeit der diskutierten Auswertungsverfahren. Dazu kommt, daß diese Verfahren erst verwendet werden können, wenn Faktoren wie Manifestationsalter, Penetranz, Genfrequenz, u.a. bekannt sind, was beim Merkmal "affektive Psychose" nicht der Fall ist.

2.2.6.2. Zu den Ergebnissen:

Die zum Teil sehr widersprüchlichen Ergebnisse der einzelnen Teams müssen wohl im Zusammenhang mit den oben beschriebenen formalen Schwierigkeiten gesehen werden.

MENDLEWICZ, Hauptverfechter der Koppelungshypothese, findet in seinen Stammbäumen grundsätzlich deutliche Hinweise auf die Koppelung von affektiver Psychose und Rotgrünblindheit. Die Tatsache, daß er mittels der

oben beschriebenen Methoden eine Koppelung zwischen bipolarer Depression und Xg-Blutgruppe als wahrscheinlich darstellen kann und zugleich die Koppelung zwischen unipolarer Depression und der Xg-Blutgruppe ausschließen kann, bringt ihn in Widerspruch zu BELMAKER, der gerade eine Koppelung von verschiedenen Psychosen (bipolare Depression, unipolare Depression, akute Schizophrenie, schizoaffektive Psychose) nachweist.

Beide Arbeiten stehen in Widerspruch zu RENWICK und SCHULZE (1964), die zeigten, daß die Genloci der Xg-Blutgruppe und der Rotgrünblindheit zu weit voneinander entfernt liegen, um beide mit einem dazwischenliegenden Merkmal (affektive Psychose) gekoppelt sein zu können.

MENDLEWICZ kann eine Koppelung zwischen bipolarer Depression und Rotgrünblindheit darstellen, nicht zwischen unipolarer Depression und Rotgrünblindheit. Abgesehen davon, daß noch bewiesen werden müßte, daß unipolare und bipolare Depression zwei unabhängige genetische Einheiten sind, ergibt sich daraus eine andere Ungereimtheit: es bedeutet nämlich, daß für die bipolare Depression ein x-gebundener Erbgang postuliert

wird, für die unipolare Depression jedoch n i c h t, obwohl das weibliche Geschlecht nur bei der unipolaren Form überwiegt.

Im Gegensatz dazu kann GERSHON unter allen Patienten, die zwischen 1974 und 1978 das National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland, wegen bipolarer Depression aufsuchten, nur sechs verfolgenswerte Stammbäume finden, deren genaue genetische Auswertung nicht einmal für die postulierte Koppelung spricht.

Die WHO-Studie von 1979 (23), an der sowohl MENDLEWICZ, als auch GERSHON - unter anderen - mitgearbeitet haben, legt folgenden Schluß nahe: unter der Annahme, daß unipolare Depression, bipolare Depression, und cyclothyme Persönlichkeit eine genetische Einheit bilden, spricht nur die Auswertung e i n e s einzigen Stammbaumes von sechzehn Familien für eine mögliche Koppelung der Merkmale affektive Psychose und Rotgrünblindheit. Die Tatsache, daß 4 große Institute nur sechzehn Familien unter hunderten, und unter den sechzehn nur eine einzige mit berichtenswertem, nicht zwingenden Ergebnis

aufspüren konnten, zeigt: mit dieser Untersuchungsmethode ist man keinesfalls dem Erbgang der affektiven Psychosen auf der Spur, sondern höchstens - im Sinne echter genetischer Heterogenität - einer kleinen, durch die besagte Familie repräsentierten Untergruppe.

2.2.7. Abschließende Übersicht:

Die in diesem Kapitel dargestellten Forschungsstrategien aus dem Bereich der affektiven Psychosen lassen sich in folgendem Schema zusammenfassen (siehe Tabelle 1, S. 36):

Es wird deutlich, daß das Ziel, die Darstellung der kausal-deterministischen Zusammenhänge in der Entstehung der affektiven Psychosen, noch weit entfernt ist. Zur Zeit kommen wir lediglich zu der Aussage, daß die affektiven Psychosen "common pathway" verschiedenster Störungen sein können.

Aussage- niveau	Zwillings- studien	Adoptions- studien	Familien- studien	neurochem. Typisierung	genetische Marker
1)kausal- determ.					
2)formal- determ.					
3)erweitert biometrisch				COMT-Aktiv. Lithium-Ind.	Koppelungs- studien RG-B1 Ind., Xg-B.
4)rein biometrisch	Konkordanz EZ ZZ	Inzidenz leibl.Elt. Adoptiv- eltern	hohe Inzidenz Verwandter 1.Grades (6 - 32%)		

zu 1): kausal-deterministisch: das Merkmal X muß ein kausaler Faktor der affektiven Psychose sein.

zu 2): formal-deterministisch: das Merkmal X muß stabil mit dem Auftreten der affektiven Psychose verbunden sein.

zu 3): erweitert biometrisch: das Merkmal X ist ein Vulnerabilitätshinweis. Es besteht Hoffnung auf kausale oder formale Zuordnung, Beweise stehen aber aus.

zu 4): rein biometrisch: es existiert eine lockere Korrelation zwischen Merkmal X und der affektiven Psychose, die Art der Untersuchung schließt aber eine kausale oder formale Zuordnung prinzipiell aus.

Tabelle 1:

2.3. Aufgabenstellung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll auf dem Gebiet der Koppelungsstudien mit Markierungsgenen folgender Versuch gemacht werden:

Zur Frage der Koppelung von Rotgrünblindheit mit affektiven Psychosen wurden von den zitierten Untersuchern Stammbäume psychotisch erkrankter Patienten untersucht. In einer **G e g e n p r o b e** wollen wir im Sinne einer Screening-Untersuchung Patienten aus der Augenklinik mit Rotgrünblindheit bezüglich ihrer Belastung mit affektiven Psychosen untersuchen. Gemäß der Koppelungshypothese erwarten wir in den Stammbäumen ein gehäuftes Auftreten des Merkmals "affektive Psychose".

3. Eigene Untersuchungen - Methodik

3.1. Auswahl der Probanden:

Alle Personen, die zwischen dem 1.1.1977 und dem 1.4.1980 zu einer Prüfung ihrer Farbsichtigkeit an die Augenklinik der Universität München (Prof. Lund) kamen, wurden in die Studie aufgenommen.

Alle Probanden, die in dieser augenärztlichen Untersuchung die Diagnose Protanomalie, Protanopie, Deutanomalie, oder Deutanopie erhielten, wurden brieflich gebeten, sich an der Studie zu beteiligen, d.h. einen Fragebogen auszufüllen, der ermitteln sollte

- ob weitere Fälle von Farbenblindheit in der Familie bekannt sind,
- ob Nervenerkrankungen in der Familie auftreten,
- ob Familienmitglieder in nervenärztlicher bzw. **psychotherapeutischer** Behandlung stehen oder standen,
- ob Bluterkrankungen in der Familie verbreitet sind.

Von allen Familien, in denen wenigstens eine Person außer dem Probanden eines der genannten Merkmale aufwies, wurde ein Stammbaum angelegt. Alle erreichbaren Mitglieder dieser Familien wurden zuhause besucht und einem psychiatrischen Interview, sowie einem Farbsichtigkeitstest unterzogen. Nicht erreichbare Familienmitglieder wurden in die Stammbäume mit aufgenommen, wenn von Familienangehörigen ausreichende Auskünfte zu erhalten waren.

3.2. Diagnose der Farbsinnstörung:

Die hier besprochenen Erkrankungen des Farbenses werden in der Literatur mit dem Oberbegriff "Rot-grünstörung" bezeichnet. Folgende Untergruppen können unterschieden werden:

3.2.1. Protanomalie (Rotschwäche):

Die Patienten können Licht aus dem langwelligen, roten Bereich des Farbenspektrums (580 bis über 610 nm) nur dann als "rot" erkennen, wenn die Intensität sehr ausgeprägt ist. Die Patienten besitzen einen unterwertigen rotempfindlichen Sehstoff und brauchen entsprechend mehr "Rot", um es als solches erkennen zu können (59).

3.2.2. Protanopie (Rotblindheit):

Die Patienten besitzen keinen Sehstoff für den roten Spektralbereich. Sie können deshalb - entsprechend dem Gegenfarbenprinzip - im gesamten grün-roten Spektralbereich (500 bis jenseits 610 nm) keine Farbunterschiede wahrnehmen und empfinden Farben dieser Wellenlängen als gelblich (59).

3.2.3. Deuteranomalie (Grünschwäche):

Die Patienten benötigen eine größere Farbtintensität, um den grünen Anteil des Farbenspektrums (500 - 590 nm) zu erkennen, da sie einen unterwertigen grünempfindlichen Sehstoff besitzen (59).

3.2.4. Deuteranopie (Grünblindheit):

Die Patienten besitzen keinen Sehstoff für den grünen Spektralbereich. Genauso wie die Rotblinden können sie wegen des Gegenfarbenprinzips im gesamten grün-roten Spektralbereich keine Farbunterschiede wahrnehmen und empfinden Farben diesen Wellenbereiches als gelb (59).

Alle vier Formen folgen einem x-chromosomal gebundenen Erbgang und kommen in der europäischen Bevölkerung in folgender Verteilung vor (60):

	Männer	Frauen	
Protanomalie	0,7	0,05	%
Protanopie	1,1	- -	%
Deutanomalie	4,0	0,3	%
Deutanopie	1,8	--	%
Gesamt	7,5 %	0,35%	

Erfassen kann man die Störungen des Farbensinnes mit den pseudoisochromatischen Tafeln nach ISHIHARA, STILLING-HERTEL, HARDY-RAND-RITTER; die genaue Unterscheidung und Abgrenzung von Protanomalie, Deutanomalie, Protanopie und Deutanopie ermöglicht die Untersuchung mit dem Anomaloskop nach NAGEL (58, 62).

Alle Probanden, die zur Prüfung des Farbensinnes in der Universitätsaugenklinik waren, wurden dort mit dem oben erwähnten Anomaloskop nach NAGEL, einem Spektralfarbenmischapparat, untersucht: nach fünf Sekunden langem Betrachten einer weißen Fläche mischt der Proband aus den Spektralfarben Lithiumrot (671 nm) und Thallium-Grün (535 nm) einen Gelbton, der nach seiner Einschätzung dem standardisierten Natrium-Gelb (589 nm) entspricht. Aus dem Vergleich der Farbmischung der Versuchsperson mit der sogenannten Mittelnormgleichung

ergibt sich der Anomalquotient (AQ) nach der Formel

$$AQ = \frac{\text{Rotanteil d. Mittelnormgl.} \cdot \text{Grünanteil d. Versuchspers.}}{\text{Grünanteil d. Mittelnormgl.} \cdot \text{Rotanteil d. Versuchspers.}}$$

Der AQ liegt für normal Farbensichtige im Bereich von 0,7 - 1,4, für Protanomale bei 0,11 - 0,6, für Deuteranomale bei 2,0 - 20,0.

Protanope und Deuteranope können an dem Anomaloskop keinen für sie gültigen AQ ermitteln, da sie Rot und Grün als farbengleich empfinden (58).

Der Farbsinn der anderen Familienmitglieder, die nicht in der Augenklinik waren, aber dem im Folgenden erläuterten psychiatrischen Interview unterzogen wurden, wurde mit den pseudoisochromatischen Tafeln nach STILLING-HERTEL (61) untersucht.

Die Konstruktion dieser Tafeln beruht - ähnlich wie die der Tafeln nach ISHIHARA - auf der Ausnutzung der bei Farbensinngestörten gegenüber der Norm herabgesetzten Unterschiedsempfindlichkeit für Farbtöne.

Aus farbigen Punkten zusammengesetzte Zahlen erscheinen auf einem Hintergrund, der aus andersfarbigen oder hellkeitsgleichen Punkten besteht. Der normal Farbensichtige erkennt mit Leichtigkeit die Farbunterschiede und kann die Zeichen (Zahlen) so lesen. Der Farbenuntersichtige hingegen achtet mehr auf Helligkeitsdifferenzen und kann deswegen bei vielen Punkten unterschiedlicher Wellenlängenbereiche kein verwertbares Bild erkennen.

Familienmitglieder, die nicht persönlich untersucht werden konnten (Wohnort zu weit weg, Mitarbeit verweigert,...) wurden nur dann als farbenblind eingestuft, wenn dies die Angehörigen zweifelsfrei bestätigen konnten (z.B. "konnte einen bestimmten Beruf wegen der Farbenblindheit nicht ausüben").

3.3. psychiatrische Diagnose:

Soweit organisatorisch möglich, wurden alle Familienmitglieder persönlich interviewt. Die Interviews wurden nach dem "Present State Examination" (PSE) in der deutschen Übersetzung von v. Cranach geführt (13). Dieses halbstrukturierte Interview wurde in der Zeit

um 1962 von WING und Mitarbeitern entwickelt (54). Es baut auf der üblichen ärztlichen Gesprächstechnik auf, die die Form einer gründlichen Befragung hat. In einer vorgegebenen Reihenfolge werden bestimmte Symptome auf Vorhanden- oder Nichtvorhandensein überprüft. Jede weitere gestellte Frage hängt von der vorausgehenden Antwort des Patienten ab. Die ursprünglich 600 Symptome wurden in der 9. Fassung auf 140 zusammengefaßt. Die Unterteilung in Fragen ersten und zweiten Ranges durch sogenannte Trennpunkte, d.h. wenn ein Patient ein bestimmtes Symptom nicht aufweist, müssen nachgeordnete Fragen nicht gestellt werden, machen es möglich, das PSE-System in der genannten Fassung als straffes Screening-Verfahren zu benutzen.

Im persönlichen Gespräch mit den Einzelpersonen wurde das PSE-Interview als standardisierte Grundstruktur einer klinischen psychiatrischen Anamnese verwendet. Die einzelnen Fragen wurden, wenn notwendig, mit Beispielen erläutert und der im Interview grundsätzlich eng begrenzte Rahmen ("erinnern Sie sich in letzter Zeit...") auf die gesamte dem Probanden erinnerliche Zeit ausgeweitet.

Die Auswertung der Interviews erfolgte nicht standardisiert, sondern nach den Gesichtspunkten klinischer psychiatrischer Diagnosestellung.

Als Merkmalsträger (Affektive Psychose, AP) werden Personen eingestuft, die über sie im täglichen Leben behindernde, immer wieder auftretende Stimmungsschwankungen berichten (cyclothyme Persönlichkeit), die aufgrund depressiver oder manischer Zustände in nervenärztlicher Behandlung waren oder sind (unipolare oder bipolare Depression), oder Selbstmord begangen hatten.

Analog zur kommentierten WHO-Studie von 1979 wird davon ausgegangen, daß die Diagnosen "cyclothyme Persönlichkeit", "unipolare Depression", "bipolare Depression" als derselben Krankheitseinheit zugehörig betrachtet werden dürfen.

Konnte ein Familienmitglied nicht interviewt werden (Wohnort zu weit entfernt, Mitarbeit verweigert,..), so wurde nach der "family history method" (37), d.h. nach Aussagen von Angehörigen eine Diagnose zugeteilt.

Psychiatrische Diagnosen wurden bei diesem problematischen Verfahren -ohne das man andererseits keinen einzigen Stammbaum in sinnvollem Umfang erstellen könnte - möglichst zurückhaltend gegeben, zum Beispiel bei Selbstmord oder bekanntem stationären Aufenthalt in einer Nervenklinik.

3.4. Verfahren zur Auswertung:

Die gesammelten Daten wurden in Stammbäumen zusammengefaßt und diese mit einer erklärenden Kasuistik ergänzt. Aufgrund der unter 2.2.6. dargelegten Bedenken gegenüber den statistisch-genetischen Verfahren, die in den besprochenen Arbeiten zum Themenkreis verwendet werden, wird auf die Anwendung dieser Rechenoperationen verzichtet.

Die Stammbäume werden lediglich in Übersichtstabellen zusammengefaßt, um so eine Gegenüberstellung und auch prozentuale Abschätzung der darin enthaltenen Untergruppen zu ermöglichen. Es soll beobachtet werden

- wie oft in den untersuchten Familien
Merkmalsträger (AP) auftreten,
- wie oft bei Merkmalsträgern (AP) Rot-
grün-Farbsinnstörungen nachgewiesen
werden können,
- in welcher Verteilung die Merkmals-
träger (AP) in den untersuchten Fami-
lien vorkommen.

4. Ergebnisse

4.1. Legende:

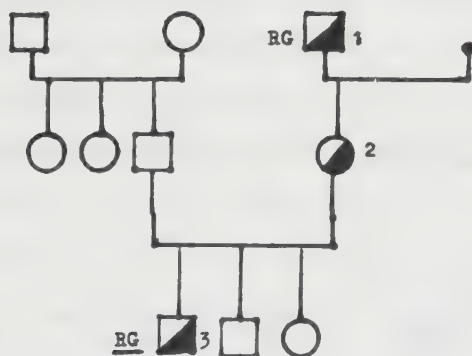
In den folgenden Stammbäumen der untersuchten

Familien gelten folgende Zeichen:

-  : Frau
-  : Mann
-  : psychiatrische Diagnose
-  : keine psychiatrische Diagnose
- + : Selbstmord
- : unbekannt, d.h. keine Aussage in psychiatrischer oder augenärztlicher Hinsicht möglich
- RG: Störung des Farbensinnes (Protanomalie, Deuteranomalie, Protanopie, Deuteranopie)
- RG: Proband, der in der Augenklinik untersucht wurde.

4.2. Darstellung der Stammbäume mit Kasuistik:

Familie 1:



1: rotgrünblinder Kunstmaler, seit vielen

Jahren bipolar depressiv.

2: depressive Phasen und Zeiten als "Stimmungs-

kanone" wechseln; nach Ehescheidung 3 Monate

lang Depressionen mit psychosomatischen Be-
schwerden.

3: starke Stimmungsschwankungen, Kontaktschwie-

rigkeiten, drohte seinen Eltern als Kind häu-
fig mit Selbstmord. Wegen des Alters von 19

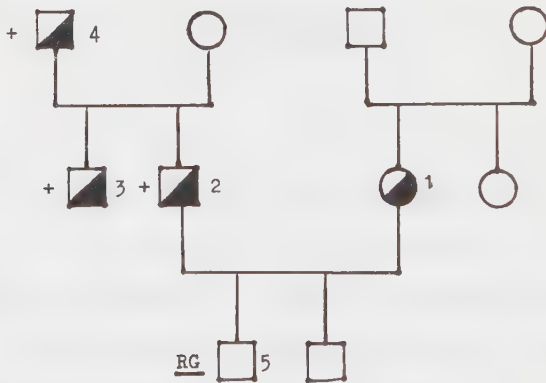
Jahren ist eine psychiatrische Diagnose
allerdings unsicher; rotgrünblind.

Die Familie des Vaters von (3) ist unauffällig.

Interpretation:

Fälle depressiver Erkrankungen treten in der mütterlichen Familie auf, aus der das Merkmal Farbenblindheit stammen muß. Dieser Stammbaum spricht also für die Hypothese, daß affektive Psychosen und die Rotgrünblindheit genetisch verbunden sind.

Familie 2:



1: früher im Beruf erfolgreich, beliebt als Stimmungskanone. Nach einer Reihe von Schicksalsschlägen (Fehlgeburt, Selbstmord des Ehemannes, Tod der Tochter) sozialer Abstieg, ausgeprägte Stimmungsschwankungen, seit 1972 wegen Alkoholismus entmündigt.

2:Selbstmord wegen Depressionen

3:Selbstmord

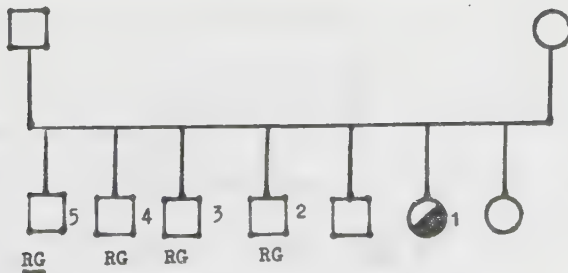
4:Sebstmord

5:rotgrünblind

Interpretation:

Eine Häufung depressiver Erkrankungen tritt in der väterlichen Familie des Probanden auf. Ein genetischer Zusammenhang mit dem Merkmal Rotgrünblindheit, das aus der mütterlichen Familie kommt, ist ausgeschlossen. Dieser Stammbaum spricht g e g e n die postulierte Koppelung, obwohl man die Erkrankung von (1), der Mutter des rotgrünblinden (5) nicht vergessen darf.

Familie 3:



1: wegen Depressionen in nervenärztlicher Behandlung, stationärer Aufenthalt im Landeskrankenhaus.

2: rotgrünblind

3: rotgrünblind

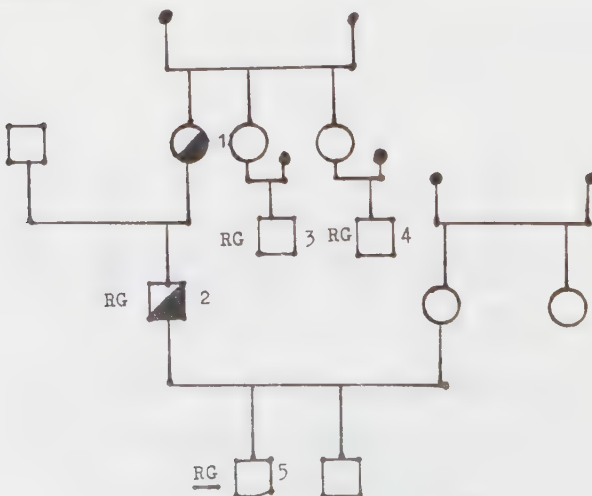
4: rotgrünblind

5: rotgrünblind

Interpretation:

Das Auftreten der depressiven Erkrankung bei (1) ist mit der Koppelungshypothese von affektiven Psychosen und Farbenblindheit zu vereinbaren. Der Stammbaum ist allerdings sehr klein, da fast die ganze Familie in Norddeutschland lebt und deswegen nicht weiter untersucht werden konnte.

Familie 4:



1: immer "schwermütig" gewesen, seit dem Tod des Ehemannes wegen Depressionen in ärztlicher Behandlung; leidet an Ein- und Durchschlafstörungen.

2: Ein "colon irritabile" behindert ihn und seine ganze Familie seit 25 Jahren. Er muß strenge Diät halten, kann deswegen (mit seiner Frau) nicht verreisen, ausgehen, Freunde besuchen.

3: rotgrünblind

4: rotgrünblind

5: rotgrünblind

Anmerkung:

a) "colon irritabile" ist keine psychiatrische Diagnose. Da die Erkrankung jedoch dem psychosomatischen Formenkreis zuzuordnen ist und es im Zusammenhang mit dieser Arbeit geboten erscheint, an eine Psychosomatose zu denken, kann man (2) sicher nicht einfach als psychiatrisch unauffällig einstufen. In den Tabellen des nächsten Kapitels wird durch Unterscheidung von "enger" und "weiter" psychiatrischer Diagnose versucht, diesen klassifikatorischen Schwierigkeiten Rechnung zu tragen.

b) Offensichtlich treffen in Familie 4 in der Generation von (2) zwei Familien mit dem Merkmal Rotgrünblindheit zusammen, da sonst das Auftreten der Farbenblindheit bei (5) nicht zu erklären wäre.

Interpretation:

Dieser Stammbaum kann in zwei Teile zerlegt werden: das Auftreten der depressiven Erkrankung bei (1) und der psychosomatischen Symptomatik bei (2) ist mit der Koppelungshypothese vereinbar. Die Familie der Ehefrau von (2) spricht nicht für eine Koppelung, da sie psychiatrisch völlig unauffällig ist.

Familie 5:

1: cyclothym

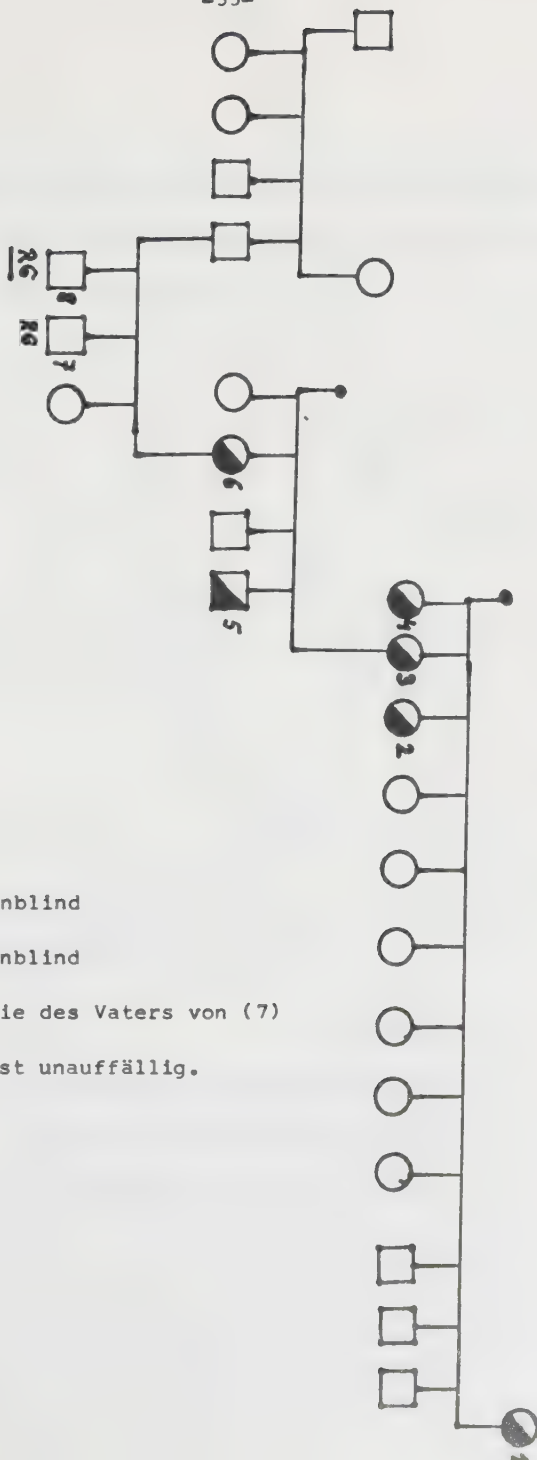
2: cyclothym

3: wegen bipolarer Depression stationärer Aufenthalt im Nervenkrankenhaus,

4: cyclothym

5: depressiv; wegen Selbstmordversuches stationärer Aufenthalt im Nervenkrankenhaus.

6: wegen Depressionen seit 6 Jahren in psychotherapeutischer Behandlung,



7: rotgrünblind

8: rotgrünblind

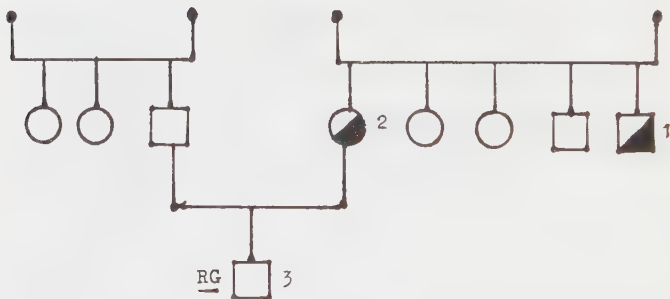
Die Familie des Vaters von (7)

und (8) ist unauffällig.

Interpretation:

In der Familie von (6) treten mehrere Fälle von affektiver Erkrankung auf. Da aus derselben Familie das bei (7) und (8) nachgewiesene Merkmal Rotgrünblindheit stammen muß, spricht dieser Stammbaum für die Koppelungshypothese.

Familie 6:



1: sozialer Abstieg, Kontakt zur Familie abgebrochen, leidet an starken "Stimmungen", Alkoholiker.

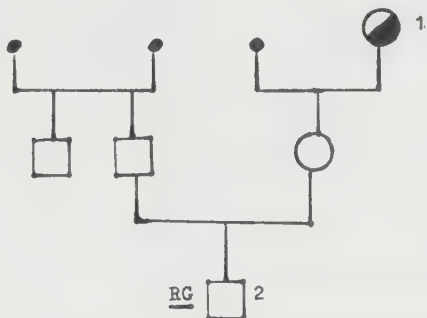
2: klagt über starke "Stimmungen" vor allem depressiver Ausprägung, die von Sohn und Ehemann bestätigt werden; keine Therapie.

3: rotgrünblind

Interpretation:

Depressive Symptomatik und Rotgrünblindheit treten im gleichen Familienzweig auf. Der Stammbaum stützt die Koppelungshypothese.

Familie 7:



- 1: seit dem Tod des Ehemannes Depressionen
und Verfolgungsideen,
2: rotgrünblind

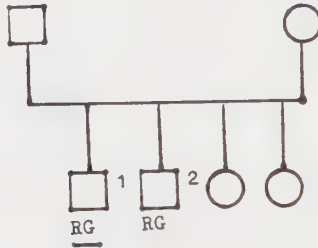
Interpretation:

Rotgrünblindheit und affektive Psychose kommen in der Familie der Mutter von (2) vor, was für die Koppelungshypothese spricht.

Der Stammbaum ist allerdings sehr klein und die affektive Symptomatik bei (1) trat erst in sehr hohem Alter, noch verbunden mit Verfolgungsideen

auf. Der Stammbaum spricht aber, wenn man ihn werten will, eher für die Koppelungshypothese.

Familie 8:

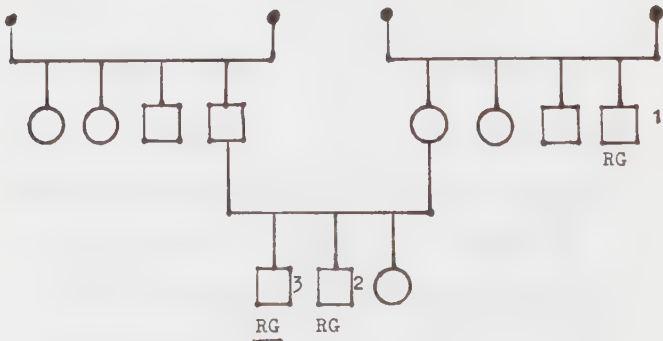


1: rotgrünblind

2: rotgrünblind

Familie psychiatrisch unauffällig.

Familie 9:



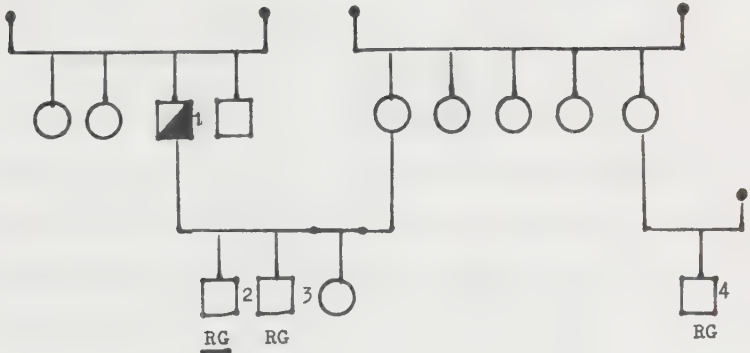
1: rotgrünblind

2: rotgrünblind

3: rotgrünblind

Familie psychiatrisch unauffällig

Familie 10:



1: seit 25 Jahren durch eine Magenoperation
stark behindert; seit 8 Jahren wegen De-
pressionen in ärztlicher Behandlung.

2: rotgrünblind

3: rotgrünblind

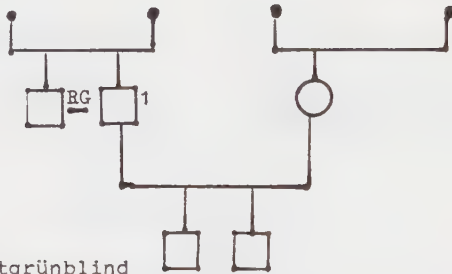
4: rotgrünblind

Interpretation:

Dieser Stammbaum spricht g e g e n das gemeinsame
Auftreten von affektiven Psychosen und Farbsinnes-
störungen, da (1) an Depressionen leidet, das Merkmal

Rotgrünblindheit aber aus der Familie seiner Frau kommt.

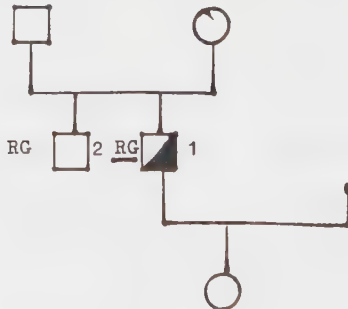
Familie 11:



1: rotgrünblind

Die Familie ist psychiatrisch unauffällig

Familie 12:



1: rotgrünblind, klagt über immer wiederkehrende depressive Stimmungsschwankungen, die seine Arbeitsleistung beeinträchtigen, zugleich über Hochphasen, in denen er zu erstaunlichen Leistungen fähig und motiviert

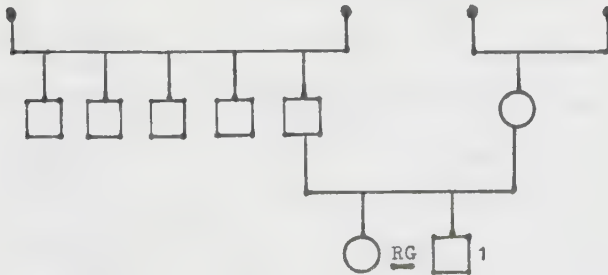
ist;keine Therapie.

2: rotgrünblind

Interpretation:

Der sehr kleine Stammbaum spricht für eine mögliche genetische Koppelung von affektiven Erkrankungen und Farbenblindheit. Die psychopathologische Klassifikation von (1) ist diskussionswürdig, da sich sein Zustand im Grenzbereich zwischen "normalen" Stimmungsschwankungen und affektiver Erkrankung bewegt.

Familie 13:



1: rotgrünblind

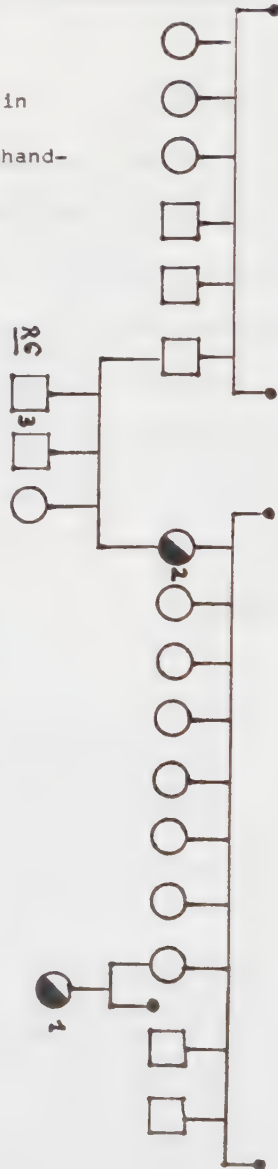
Die Familie ist psychiatrisch unauffällig

Familie 14:

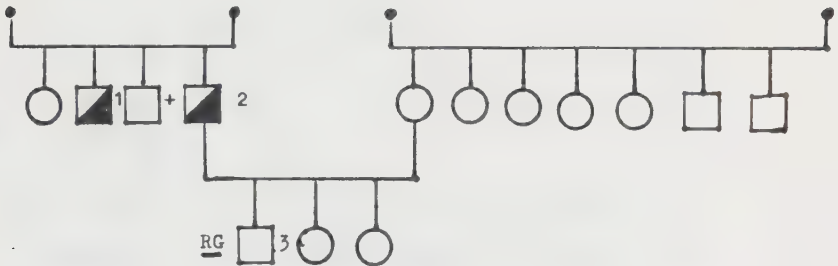
- 1:wegen Depressionen in nervenärztlicher
Behandlung,
2:wegen Depressionen in
nervenärztlicher Behand-
lung,
3:rotgrünblind

Interpretation:

Der Stammbaum spricht
f ü r die Koppelungs-
hypothese, da depressive
Erkrankungen in der
mütterlichen Familie vor-
kommen, aus der auch das
Merkmal Rotgrünblindheit
stammen muß.



Familie 15:

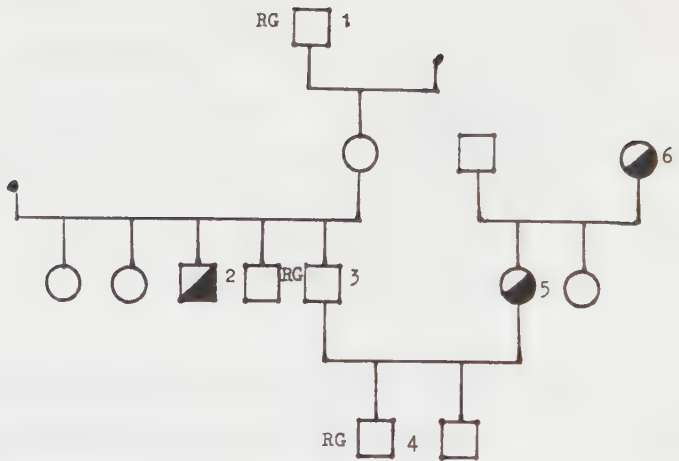


- 1: lebenslang im Landeskrankenhaus, nach
Aussagen der Angehörigen wegen den Folgen
einer Gehirnhautentzündung,
2: Alkoholiker, Selbstmord
3: rotgrünblind

Interpretation:

Dieser Stammbaum spricht g e g e n eine genetische
Gemeinsamkeit von affektiven Psychosen und Rot-
grünblindheit, da die Fälle seelischer Erkrankungen
in der väterlichen Familie von (3) zu finden sind,
das Merkmal Rotgrünblindheit aber aus der mütter-
lichen Familie stammt.

Familie 16:



1: rotgrünblind

2: Depressionen, stationärer Krankenhausaufenthalt nach Suizidversuch,

3: Blau-Grün-Farbenschwäche

4: rotgrünblind

5: Depressionen, Selbstmordversuch, Therapie abgelehnt,

6: in ambulanter und auch stationärer Therapie wegen Depressionen.

Anmerkung:

In der Generation von (3) und (5) treffen offensichtlich zwei Familien mit dem Merkmal Farben-

blindheit zusammen, da die Übertragung der Rotgrün-
schwäche vom Vater (3) auf den Sohn (4) unmöglich
ist (x-chromosomaler Erbgang).

Interpretation:

Das Vorkommen von **affektiv** erkrankten Familienmit-
gliedern in beiden Familienzweigen (mütterlich und
väterlich von (4)) und das gleichzeitige Auftreten
von Rotgrünblinden in den besagten zwei Familien
unterstützt die Hypothese, daß die beiden Merkmale
affektive Psychose und Farbenblindheit genetische
Gemeinsamkeiten besitzen.

5. Auswertung

5.1. Gesamtgruppe:

82 Probanden, die die Augenklinik der Universität München wegen eines Gutachtens über ihre Farbsichtigkeit aufsuchten, erhielten den Fragebogen, in dem nach Fällen von Farbenblindheit, Bluterkrankungen, Nervenerkrankungen in ihrer Familie gefragt wurde.

48 Personen schickten den Bogen zurück. Von diesen 48 Antworten wurden -bis auf eine - alle diejenigen genauer untersucht, d.h. Erstellung eines Stammbaumes, persönliches psychiatrisches Interview (PSE) mit allen erreichbaren und willigen Familienmitgliedern, Farbsichtigkeitsuntersuchung mit dem STILLING-HERTEL-Test, die irgendeines der gefragten Merkmale zusätzlich zur schon bekannten Farbenblindheit des Probanden angaben, sei es bei sich selbst, oder bei einem anderen Familienmitglied.

Nach diesen Kriterien mußten 16 Familien untersucht werden. D.h. es wurden nicht nur Familien geprüft, die Fälle von Depressionen angaben, sondern ebenso dieje-

nigen, die Fälle von Bluterkrankungen oder nur weitere Fälle von Farbenblindheit mitteilten. Eine Familie wurde nicht weiter untersucht, da wegen der großen Entfernung der organisatorische Aufwand zu groß geworden wäre.

5.2. Bezugsgruppe:

Die 82 insgesamt erfaßten Familien scheiden als "Gesamtzahl" (= 100%) aus, da man über 34 davon überhaupt keine Aussage machen kann. Nämlich über die 34, die den Bogen nicht zurückgeschickt haben. Die 48 Familien als Bezugsgruppe zu nehmen, die den Bogen zurückgeschickt haben, bietet sich als nächste Möglichkeit an. Allerdings muß man davon ausgehen, daß unter den 32 Antworten mit der Aussage "außer meiner Farbenblindheit nichts bekannt" viele falsch negativ beantwortet sind.

Man muß annehmen, daß das genetisch objektive Merkmal "Farbenblindheit" häufiger, d.h. auch bei anderen Familienmitgliedern auftritt, da 50 % der Söhne einer Konduktorin die Farbenblindheit erben, d.h. manifest Träger werden und daß 100 % aller Töchter eines farbenblinden Vaters Konduktorinnen sind.

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse werden unter dem Vorbehalt ausgeführt, daß man bei intensiver Untersuchung der 32 "uninteressanten" Familien sicher auch noch auf über den Stammbaum verteilte Fälle von Farbenblindheit und auch psychiatrische Erkrankungen gestossen wäre. Um aber die untersuchten und gefundenen Fälle aus 16 Familien zu einer Gesamtgruppe in Bezug setzen zu können, wird vorausgesetzt, daß in den 32 oben erwähnten Familien, in denen das Merkmal "Farbsinnstörung" sicher vorkommt, **k e i n e** Merkmalsträger (AP) nachgewiesen werden können, d.h. das gefundene Ergebnis wird eher abgewertet als aufgewertet.

5.3. Darstellung der einzelnen Untergruppen:

In den 48 untersuchten Familien (32 mit Fragebogen alleine, 16 mit Fragebogen, psychiatrischem Interview und Farbsichtigkeitsprüfung) konnten in 12 Familien Merkmalsträger mit affektiven Erkrankungen nachgewiesen werden (Stammbäume 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 14, 15, 16).

Tabelle 2:

	%	
Untersuchte Familien mit dem		
Merkmal Farbenblindheit	48	100
davon mit Fällen von affektiven	12	25
Erkrankungen		
davon affektive Erkrankungen		
in der Stammbaumlinie m i t	9	19
dem Merkmal Farbenblindheit		
davon affektive Erkrankungen		
in der Stammbaumlinie o h n e	3	6
das Merkmal Farbenblindheit		
davon ohne Fälle von affektiven		
Erkrankungen	36	75

Tabelle 3:

	%	
Familien mit affektiven Erkrankungen	12	100
und Farbenblindheit		
in derselben	9	75
Stammbaumlinie		
in getrennten	3	25
Stammbaumlinien		

In 9 Familien (Nr.1,3,4,5,6,7,12,14,16) tritt das Merkmal AP (affektive Psychose) nur in dem Teil des Stammbaumes auf,in dem auch das Merkmal RG (Farbsinnstörung,Rotgrünblindheit) vorkommt,d.h. immer und ausschließlich in der mütterlichen Familie der Probanden mit Farbsinnstörungen.

In 3 Familien (Nr.2,10,15) tritt das Merkmal AP nur in dem Teil der Familie auf,in dem das Merkmal RG sicher nicht vorkommt,d.h. immer in der väterlichen Familie der Probanden mit Farbsinnstörung.

Wie aus dem Stammbaum zu ersehen ist,nimmt Familie 2 eine Sonderstellung ein,da einerseits in der väterlichen Familie von Proband(5)gehäuft Fälle von affektiven Erkrankungen auftreten,andererseits auch die Mutter von(5) seelisch erkrankt ist.Der Einfachheit und Übersichtlichkeit halber wird Familie 2 in Tabelle 1 und 2 nur als Familie ohne Fälle von affektiven Erkrankungen in der RG-Linie gezählt.

In den Familien mit affektiven Erkrankungsfällen treten also die Merkmale AP und RG dreimal so häufig in einer gemeinsamen Stammbaumlilie auf, wie in getrennten Stammbaumlinien (siehe Tabelle 2 und 3).

Diese ungleichmäßige Verteilung der affektiven Erkrankungen läßt eine "gemeinsame" Vererbung der beiden Merkmale AP und RG möglich erscheinen. Geht man dieser auffälligen Verteilung der beiden untersuchten Merkmale nicht nur in der Gesamtgruppe, sondern in jeder einzelnen Familie nach, so kommt man auf folgende, in Tabelle 4 zusammengefaßte Ergebnisse:

Insgesamt wurden 175 Personen in 16 Familien durch persönliche Untersuchung oder Angaben der Familienangehörigen erfaßt.

Tabelle 4:

		RG-Linie					Nicht-RG-Linie				
				unauffällig		Aff.Ps.			unauffällig		Aff.Ps.
Nr.	Σ	Σ	%		%		Σ	%		%	
1	10	5	2	40	3	60	5	5	100	-	-
2	10	5	4	80	1	20	5	2	40	3	60
3	9	8	7	87	1	13	1	1	100	-	-
4	11	10	8	80	2	20	1	1	100	-	-
5	26	20	14	70	6	30	6	6	100	-	-
6	9	6	4	66	2	33	3	3	100	-	-
7	5	3	2	66	1	33	2	2	100	-	-
8	6	5	5	100	-	-	1	1	100	-	-
9	11	7	7	100	-	-	4	4	100	-	-
10	13	9	9	100	-	-	4	3	75	1	25
11	5	2	2	100	-	-	3	3	100	-	-
12	5	4	3	75	1	25	1	1	100	-	-
13	8	3	3	100	-	-	5	5	100	-	-
14	20	14	12	86	2	14	6	6	100	-	-
15	14	10	10	100	-	-	4	2	50	2	50
16	13	12	9	75	3	25	1	1	100	-	-
Σ	175	123	101	82	22	18	52	46	88	6	12

123 davon gehören jeweils zu dem Familienteil, in dem das Merkmal RG in nicht genau zu erfassender Verteil-

lung vorkommt (= RG-Linie). 52 davon gehören jeweils zu dem Familienteil, in dem das Merkmal RG sicher nicht vorkommt (= Nicht-RG-Linie). Dieser Teil des Stammbaumes ist bei manchen Familien sehr klein, weil zum Beispiel bei Familie 3, 8, 12 der gesamte Stammbaum sehr klein ist, oder weil zum Beispiel bei Familie 4 und 16 sowohl in der mütterlichen, als auch in der väterlichen Familie des Probanden Fälle von Farbenblindheit vorkommen. Der Anteil der Familie, in dem dieses Merkmal überhaupt nicht vorkommt, muß also sehr klein sein.

28 Personen haben eine affektive Erkrankung, das sind, bezogen auf 175 erfaßte Personen, 16% aller Probanden. 22 Personen mit affektiven Erkrankungen gehören zur RG-Linie, das sind bei 123 Personen in der RG-Linie 18%. 6 Personen mit affektiven Erkrankungen gehören in die Nicht-RG-Linie, das sind bei 52 Personen in der Nicht-RG-Linie 12% der Probanden.

In Tabelle 5 ist - nachdem in Tabelle 4 die Verteilung der Merkmalsträger (AP) in der RG-Linie

im Vergleich zur Nicht-RG-Linie herausgearbeitet wurde - dargestellt, wie die Probanden mit affektiven Erkrankungen innerhalb der RG-Linie verteilt sind.

Dazu wird die RG-Linie eines jeden Stammbaumes in 3 Gruppen unterteilt: die manifest rotgrünblinden Männer, die sicher rezessiv rotgrünblinden Frauen, und die nicht sicher zuzuordnenden anderen Mitglieder der RG-Linie, die alle das Merkmal RG haben können, ohne daß man es unter den bei der Untersuchung herrschenden Umständen beweisen kann. Nicht erkannte manifest Farbsinngestörte können fälschlicherweise in diese Gruppe geraten, wenn sie nicht untersucht wurden (z.B. "zu weit entfernt", "Mitarbeit verweigert").

In Tabelle 5 findet man unter den 32 rotgrünblinden männlichen Probanden 4 oder 13% Merkmalsträger (AP), unter den 25 sicher rezessiv rotgrünblinden Frauen 11 oder 44% Merkmalsträger (AP), und unter den 62 nicht sicher einzuordnenden Mitgliedern der RG-Linie 7 oder 11% Merkmalsträger (AP).

In der Nicht-RG-Linie findet man unter den 52 Familienmitgliedern 6 oder 12% Merkmalsträger (AP).

Tabelle 5:

Nr	manifest RG/Männer		rezessiv RG/Frauen		aus der RG-Linie, aber nicht sicher zuzuordnen		nicht RG-Linie	
	gesund	Aff.Ps.	gesund	Aff.Ps.	gesund	Aff.Ps.	gesund	Aff.Ps.
1	2	1	1	-	2	2	5	5
2	1	2	1	1	3	3	5	2
3	4	-	1	1	1	-	1	1
4	4	1	4	3	2	2	1	1
5	2	-	3	-	15	12	6	6
6	1	1	1	-	1	-	3	3
7	1	1	2	1	-	-	2	2
8	2	-	1	1	2	2	1	1
9	3	-	1	1	3	3	4	4
10	3	-	2	2	4	4	4	3
11	1	-	-	-	1	1	3	3
12	1	1	1	1	1	1	1	1
13	1	-	1	1	1	1	5	5
14	1	-	1	-	12	11	6	6
15	1	-	1	1	8	8	4	2
16	3	-	3	1	6	5	1	1
Σ	32	28=87%	25	14=56%	62	55=89%	52	46=89%
		4=13%		11=44%		7=11%		6=12%

6. Diskussion

Die Tatsache, daß in 12 von 48 in Betracht gezogenen Familien mit dem genetischen Merkmal RG Fälle von affektiven Erkrankungen nachgewiesen werden können, überraschend

Darüber hinaus erscheint - wie aus Tabelle 3 und 4 zu ersehen ist - wichtig, daß in 9 von 12 Fällen (= 75 %) die Patienten mit affektiven Erkrankungen gerade zu dem Teil der Familie gehören, in dem auch das Merkmal RG verbreitet ist (siehe Stammbäume Nr. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 14, 16).

So problematisch die Verwendung strenger genetischer Begriffe wie "Koppelung" im Zusammenhang mit einer Untersuchung im Sinne der hier vorliegenden Screening-Untersuchung ist (in der Stammbäume zum Teil inkomplett sind und Informationen über Probanden teilweise aus Fremdanamnesen kommen), muß gesagt werden, daß die Arbeitshypothese zunächst gestützt zu werden scheint.

Denn in 9 von 48 Familien findet man Merkmalsträger (AP), die darüberhinaus in Zweidrittel der Fälle ausschließlich in dem Familienzweig auftreten, in dem auch das Merkmal RG nachzuweisen ist. (siehe Stammbäume Nr. 1, 3, 4, 5, 14, 16)

Überprüft man über die Beobachtung der Merkmale und ihre Verteilung im Stammbaum hinausgehend die Häufigkeit der affektiven Erkrankungen in der untersuchten Gesamtgruppe und die Verteilung in den verschiedenen Untergruppen (Frauen, Männer, Rotgrünblinde, Nicht-Rotgrünblinde, ...) so ergibt sich eine Inzidenz für die affektiven Erkrankungen von 16% in der Gesamtgruppe, in der RG-Linie der untersuchten Familien sogar eine Inzidenz von 18%.

Die Erwartungswahrscheinlichkeit für das Auftreten von affektiven Erkrankungen in der Normalbevölkerung beträgt je nach Literatur 0,6 - 3,3 % (31,56). Die ermittelten 16 bzw. 18 % liegen aber bei den 10 - 20% Erkrankungsrisiko, das Verwandte 1. Grades einer affektiv erkrankten Person haben. Problematisch ist allerdings, daß die Häufigkeit von affektiven Erkrankungen in den Teilen der Familien, die sicher frei vom Merkmal RG sind, ebenfalls 12% beträgt.

D.h. bei Untersuchung einer nicht nach psychiatrischen, sondern ausschließlich nach augenärztlichen Gesichtspunkten ausgewählten Gruppe von Probanden ergibt sich eine Erkrankungshäufigkeit für affektive Erkrankungen, die in der Gruppe der Probanden, die das genetische Merkmal (RG) tragen, sehr hoch ausfällt. Sehr hoch fällt die Erkrankungshäufigkeit allerdings auch in der Gruppe aus, die mit dem in dieser Untersuchung benützten genetischen Marker (RG) sicher keine Verbindung hat. Das kann daran liegen, daß die Probanden am ehesten dann zur Mitarbeit bereit waren, wenn überhaupt augenärztliche/nervenärztliche Erkrankungen im Familienkreis bekannt waren. Aus diesem Grund können wir keine einzige der Untergruppen zur statistisch verwertbaren Kontrollgruppe machen. In diesem Zusammenhang ist es interessant zu wissen, daß sowohl Cadoret (12), als auch Mendlewicz (40) bei Adoptionsstudien in der Normalgruppe vergleichbar hohe Inzidenzen ermittelten.

Gliedert man die Probanden aus der RG-Linie weiter auf, und zwar in die Gruppe der manifest Rotgrünblinden (zugleich nur Männer), die der rezessiv, also nur genotypisch Rotgrünblinden (zugleich nur Frauen) und die Gruppe derjenigen, die innerhalb der RG-Linie nicht genau diagnostizierbar sind (Männer und Frauen,

die potentiell alle die Erbanlage RG besitzen), so ergeben sich weitere Probleme: zwar stellen diejenigen Probanden, die nachgewiesenermaßen auch die Anlage zur Farbsinnstörung besitzen (manifest und rezessiv Rotgrünblinde) mit 26% Fällen von affektiven Erkrankungen die "erwartungsgemäß" von diesen Erkrankungen am stärksten betroffene Gruppe (siehe Tabelle 5). Aber es zeigt sich auch: die Inzidenz in der Gruppe der manifest farbsinngestörten Männer mit 13% und die Inzidenz in der gemischten, nicht ausreichend diagnostizierbaren Gruppe liegt mit 11% unter der Inzidenz der Gesamt-RG-Gruppe und nahe an der Inzidenz der Nicht-RG-Gruppe (12%).

Das Ergebnis der Undiagnostizierbaren ließe sich mit der Koppelungshypothese noch in Zusammenhang bringen, denn die Inzidenz ist im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht. Das Ergebnis der manifest Rotgrünblinden ist jedoch e i n W i d e r - s p r u c h z u r K o p p e l u n g s h y p o - t h e s e .

Denn unabhängig davon, ob man für die affektiven Psychosen einen eher dominanten oder eher rezessiven x-gebundenen Erbgang annehmen will, ist es

mit der Arbeitshypothese keinesfalls zu vereinbaren, daß die rotgrünblinden Männer so deutlich unter der Erkrankungshäufigkeit der rezessiv rotgrünblinden Frauen, in der Inzidenz ganz ähnlich den Probanden liegen, die das "Markierungsgen" RG gar nicht besitzen.

Nur die rezessiv rotgrünblinden Frauen heben sich mit einer Erkrankungshäufigkeit von 44% deutlich von der Nicht-RG-Gruppe ab (12%) und scheinen so als einzige Untergruppe die Ausgangshypothese zu stützen.

Ausgangshypothese war, daß Rotgrünblindheit ein brauchbarer genetischer Marker zum Auffinden von affektiven Psychosen ist. Für diese Annahme spricht, daß die Merkmalsträger (AP) zu 75% in der RG-Linie der untersuchten Familien angetroffen werden können; außerdem die erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit für affektive Erkrankungen in der Gesamtgruppe (16%), vor allem aber in der RG-Linie der Familien (18%).

Dieser erste Eindruck wird jedoch widersprüchlich, wenn man die Verteilung der Fälle von affektiven Erkrankungen innerhalb der RG-Linie untersucht. Man stellt dabei fest, daß die hohe Inzidenz der Gruppe im wesentlichen auf die sehr hohe Inzidenz der rezessiv rotgrünblinden Frauen zurückzuführen ist (44%). Die Erkrankungshäufigkeit bei den manifest rotgrünblinden Männern liegt dagegen mit 13 % nur ganz geringfügig über den 12% der Nicht-RG-Linie.

Dieser Befund spricht ganz entschieden gegen eine Koppelung von Rotgrünblindheit und affektiven Psychosen, da man davon ausgehen muß, daß die beiden oben beschriebenen RG-Untergruppen in Bezug auf die beiden untersuchten Merkmale genetisch identisch ausgestattet sind. Außer diesem wichtigen Gegenargument zur Koppelungshypothese muß man noch anführen, daß die 12 % Erkrankungswahrscheinlichkeit für affektive Erkrankungen in der Nicht-RG-Linie nicht mithilfe der Koppelungstheorie erklärlich ist.

Festzuhalten bleibt, daß insgesamt eine Verteilung von Fällen affektiver Erkrankungen in rotgrünblinden Familien gefunden werden konnte, die nicht

der Zufallswahrscheinlichkeit zu folgen scheint.
Die gefundene Verteilung spricht eher für eine
A s s o z i a t i o n der beiden Merkmale, eine
überzufällig häufige, aber nicht kausal erklärbare
Kombination.

Dieses Ergebnis entspricht der 1984 vorgelegten
Promotionsarbeit von Mittermaier und Semmler (44),
in der eine Assoziation der Rotgrünblindheit so-
wohl mit bipolarer manisch-depressiver Psychose, als
auch mit schizoaffektiver Psychose nachgewiesen
werden konnte.

7. Zusammenfassung:

Wegen des häufigen Auftretens von affektiven Psychosen bei Frauen wurde in der psychiatrischen Genetik ein x-chromosomal gebundener Erbgang als mögliche Erklärung angeführt, ohne daß der Beweis dafür eindeutig geführt werden konnte.

J. MENDELEWICZ hat den Gedanken in den 70er Jahren wieder aufgegriffen: im Stammbaum manisch-depressiv erkrankter Patienten versuchte er, das das Überzufällig häufige gemeinsame Auftreten von affektiven Psychosen und einem bekannten x-chromosomal gebundenen Merkmal nachzuweisen (z.B. X_g -Blutgruppe, Rotgrünblindheit). In diesen "Koppelungsstudien" konnte er mithilfe statistischer Verfahren aus der Genetik in einigen der untersuchten Familien eine Koppelung der Merkmale "affektive Psychose" und "Rotgrünblindheit" als möglich herausarbeiten.

In der vorliegenden Arbeit soll eine Gegenprobe gemacht werden: MENDELEWICZ und auch die von ihm initiierte WHO-Gruppe suchten nach rotgrünblinden Personen in den Familien manisch-depressiv erkrankter Patienten. Wir suchten in den Familien rotgrün-

blinder Probanden aus der Augenklinik nach dem Auftreten des Merkmals "affektive Psychose" und suchten die Verteilung der beiden Merkmale in den Stammbäumen der untersuchten Familien genau herauszuarbeiten.

In den erfaßten 48 Familien wurden die Familienmitglieder, die dazu bereit waren, einer Farbsichtigkeitsuntersuchung mit den pseudoisochromatischen Tafeln nach STILLING-HERTEL unterzogen, sowie zur Erstellung einer psychiatrischen Diagnose einem halbstrukturierten Interview (PSE).

Dabei kamen wir zu folgendem Ergebnis:

in 12 der aufgrund des Screening-factors "Rotgrünblindheit" erfaßten 48 Familien wurden Merkmalsträger (AP) gefunden. Die Merkmalsträger ließen sich darüberhinaus in 9 der 12 Familien ausschließlich in dem Teil des Stammbaumes nachweisen, in dem auch das Merkmal Rotgrünblindheit (RG) auftritt. Dieses Zusammentreffen scheint die Koppelungshypothese zu stützen.

Betrachtet man jedoch die Verteilung der Merkmalsträger (AP) innerhalb der Probandengruppe, die auch

das Merkmal RG besitzt, so stellt man fest: die meisten Merkmalsträger (AP) findet man unter den Frauen, die rezessiv, aber nicht manifest rotgrünblind sind. Bei den genotypisch identischen Männern (die aber wegen der Lokalisation des Gens für Rotgrünblindheit auf dem x-Chromosom manifest rotgrünblind sind), findet sich nur ein geringer Anteil von Merkmalsträgern (AP).

Damit finden sich zwar interessante Hinweise auf einen x-gebundenen Erbgang affektiver Erkrankungen, die Koppelung der beiden Merkmale Rotgrünblindheit und affektive Psychose ließ sich in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht nachweisen. Die Arbeitshypothese, daß die Rotgrünblindheit als Markierungsgen für Affektive Psychosen dienen kann, fand keine ausreichende Bestätigung.

Literaturverzeichnis

1.) Psychiatrie:

- 1) Angst J.; Frey R.; Lohmeyer B.; Zerbin-Rüdin E.:
Bipolar manic-depressive psychoses: results
of a genetic investigation. Hum. Genet. 55,
S. 237-254, 1980.
- 2) Angst J.: Zur Ätiologie und Nosologie endogener
depressiver Psychosen - eine genetische,
soziologische und klinische Studie. Springer-
Verlag, Berlin, 1966.
- 3) Ashby H.B.; Crowe R.R.: unipolar depression: a
family study of a large kindred. Comp.
Psychiatry 19(5), S. 415-417, 1978.
- 4) Baron M.: Linkage between an x-chromosome marker
and bipolar affective illness. Arch. Gen.
Psychiatry 34, S. 721-725, 1977.
- 5) Baron M.; Rainer M.D.; Risch N.: X-linkage in bipo-
lar affective illness. Journal of Affective
Disorders, 3, S. 141-157, 1981.
- 6) Behar D.; Winokur G.; Vanvalkenburg C.; Lowry M.:
familial subtypes of depression: a clini-
cal view. J. clin. psychiatry, 41(2), S. 52-56;
1980.
- 7) Belmaker R.H.; Wyatt R.J.: Possible x-linkage in a
family with varied psychoses, Isr. Ann. Psy-
chiatry 14, S. 345-353, 1976.
- 8) Blumenthal M.D.: measuring depressive symptoma-
tology in a general population. Arch. Gen.
Psychiatry 32, S. 971-978, 1975.

- 9) Blumenthal M.D.;Diekman: depressive symptomatology and role function in a general population. *Arch.Gen.Psychiatry* 32,S.985-991,1975.
- 10)Branconi L.:gene interaction in the phenotypic expression of mental diseases.*Acta Genet. Med.Gemellol.S.*24o-243,1976.
- 11)Bucher K.D.,Elston R.C.:the transmission of manic-depressive illness:theory,description of the model and summary of results.*J.psy-chiatr.Res.* 16,S.53-63,1981.
- 12)Cadoret R.J.:evidence for genetic inheritance of primary affective disorders in adoptees. *Am.J.Psychiatry* 135,S.436,1978.
- 13)v.Cranach M.:Present State Examination (Deutsche Fassung).Medical research council,Institute of Psychiatry,London,198o.
- 14)Dorus E.et al.:genetic determinant of lithium ion distribution:an in vitro and in vivo monozygotic-dizygotic twin study.*Arch.Gen. Psychiatry* 31,S.463-465,1975.
- 15)Dunner D.L. et al.:heritable factors in the severity of affective illness.*Biological Psychiatry*, 11,S.31-41,1976.
- 16)Edwards J.H.:the analysis of x-linkage.*Ann.Hum. Genet.*34,S.229-25o,1971.
- 17)Elston R.C.,Stewart J.:a general model for the genetic analysis of pedigree data.*Hum.Heredit*21,S.523-542,1971.
- 18)Fiève R. et al.:manic-depressive illness:linkage with the Xg-blood-group.*Amer.Journ.Psychiatry*

130, S. 1355-1359, 1973.

- 19) Gershon E.S.: x-chromosome markers in bipolar illness. Arch. Gen. Psychiatry 38, S. 720, 1981.
- 20) Gershon E.S.: nonreplication of linkage to x-chromosome markers in bipolar illness. Arch. Gen. Psychiatry 37, S. 1200, 1980.
- 21) Gershon E.S.: the search for genetic markers in affective disorders. Psychopharmacology, S. 1197-1210, 1978.
- 22) Gershon E.S. et al.: genetic studies and biologic strategies in the affective disorders. in: Steinberg, Beam, Motulsky, Childs: Progress in medical genetics, Vol. II, S. 101-164, 1977.
- 23) Gershon E.S. et al.: a collaborative study of genetic linkage of bipolar manic-depressive illness and red/green-colorblindness; a project of the biological psychiatry program of the WHO. Acta psychiat. scand. 61, S. 319-338, 1980.
- 24) Gershon E.S. et al.: color blindness not closely linked to bipolar illness. Arch. Gen. Psychiatry 36, S. 1423-1430, 1979.
- 25) Gershon E.S., Matthysse S.: x-linkage: ascertainment through doubly ill probands. J. psychiatr. Res. 13, S. 161, 168, 1977.
- 26) Gershon E.S.: genetic of affective disorders. Hospital practice, S. 117-122, 1979.
- 27) Gershon E.S., Jonas W.: a clinical and genetic study of erythrocyte soluble COMT-activity in

- primary affective disorders. Arch. Gen. Psychiatry 32, S. 1351-1356, 1975.
- 28) Gershon E.S. et al.: the inheritance of affective disorders. Behav. Genet. 6, S. 227, 1976.
- 29) Klotz J., Mendlewicz J.: the offspring of manic-depressive parents. Mental Health in Children 1, S. 113-127, 1975.
- 30) Knouring L. et al. Pharmacopsychiatry 9, S. 81-84, 1976.
- 31) Lenz W.: Humangenetik in Psychologie und Psychiatrie. Quelle und Mayer, S. 204-208, 1978.
- 32) Lenz W.: Medizinische Genetik, Thieme-Verlag, Stuttgart, 4. Auflage 1979.
- 33) Leonhard K.: die Aufteilung der endogenen Psychosen, Berlin, Akademie-Verlag, 1957.
- 34) Leonhard K., Korff, Schulz: die Temperamente in den Familien der monophasischen und biphasischen Psychosen. Psychiatr. Neurol. 143, S. 413-434, 1962.
- 35) Luria R.E., Berry R.: reliability and descriptive validity of PSE-syndromes. Arch. Gen. Psychiatry 36, S. 1187-1195, 1979.
- 36) Mendlewicz J.: x-chromosome markers in bipolar illness. Arch. Gen. Psychiatry 38, S. 719, 1981.
- 37) Mendlewicz J. et al.: color blindness: linkage to bipolar manic-depressive illness, new evidence. Arch. Gen. Psychiatry 36, S. 1442-1447, 1979.
- 38) Mendlewicz J., Fleiss J.: linkage studies with x-chromosome markers in bipolar and unipolar illness. Biol. Psychiatry 9, S. 261-293, 1974.

- 39) Mendlewicz J.: the contribution of genetics to biological psychiatry. *Neuropsychobiology* 2, S. 65-73, 1976.
- 40) Mendlewicz J., Rainer J.D.: adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature*, 268, S. 327-329, 1977.
- 41) Mendlewicz J., Feiss J., Fiève R.: evidence for x-linkage in the transmission of manic-depressive illness. *Journ. Amer. Med. Assoc.* 222, S. 1624-1627, 1972.
- 42) Mendlewicz J., Rainer J.D.: morbidity risk and genetic transmission in manic-depressive illness. *Amer. Journal hum. Genetics* 26, S. 692-701, 1974.
- 43) Mendlewicz J.: aspects génétiques de la dépression. *Ann. Biol. Clin.* 37, S. 15-19, 1979.
- 44) Mittermaier W., Semmler W.: Ergebnisse einer Screening-Untersuchung von Rotgrünblindheit und Glucose-6-phosphat-dehydrogenase-Defizienz als Markierungsgene bei affektiven und schizoaffektiven Psychosen. *Psychiatrische Klinik der Universität München*, 1983.
- 45) Morton N.E.: sequential tests for the detection of linkage. *Am. J. Hum. Genet.* 7, S. 227-318, 1955.
- 46) Perris C.: a study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta psychiatr. scand. Suppl.* 194, S. 15-189, 1966.
- 47) Price J.: the genetics of depressive behavior: In: *Recent Developments in Affective Disorders*, Coppen A. and Walk A. (eds.), *Br. J. Psychiatry*,

Spec.Publ.No. 2,1968.

- 48)Schulte H.,Tölle R.:Psychiatrie,Springer-Verlag,
Berlin.
- 49)Shopsin B. et al.:genetics of affective disorders II,
Neuropsychobiology 2,S.28-36,1976.
- 50)Suslak et al.:genetics of affective disorders I.
Neuropsychobiology 2,S.18-27,1976.
- 51)Tanna V.L.et al.:a linkage study of depression
spectrum disease:the use of the sib-pair-
method.Neuropsychobiology 2,S.52-62,1976.
- 52)Weitkamp et al.:genetic marker studies in a family
with unipolar depression.Arch.Gen.Psychiatry,
37,S.1187-1192,1980.
- 53)Wing J.,Cooper K.,Sartorius N.:Die Erfassung und
Klassifikation psychiatrischer Symptome.
Beschreibung und Glossar des PSE.Beltz,
Weinheim,1982.
- 54)Winokur G et al.:is a familial definition of de-
pression both feasible and valid?The Journal
of nervous and mental diseases,166,No.11,
S.764-768,1978.
- 55)Winokur G.:familial subtypes of pure depressive
disease.Am.J.Psychiatry,137:7,S.911-913,
1979.
- 56)Zerbin-Rüdin E.:Genetik endogener Psychosen.
Schweizer Archiv für Neurologie,Neurochirur-
gie und Psychiatrie,125,S.287-299,1979.
- 57)Zerbin-Rüdin E.:Psychiatrische Genetik.Psychiatrie
der Gegenwart,Band I/2,S.545-550,577-584,
1980.

2.) Augenheilkunde

- 58) Fachnormenausschuß Farbe im Deutschen Normenausschuß e.V.: Anweisung für die Untersuchung des Farbensehens mit dem Anomaloskop nach Nagel. Die Farbe 6, S. 115-118, 1957.
- 59) Augenuniversitätsklinik Heidelberg: Physiologische Grundlagen des Farbensehens. Skriptum der Universität Heidelberg zum Farbsinnkurs, 1981.
- 60) Pschyrembel W.: Klinisches Wörterbuch. 252. Auflage, de Gruyter-Verlag, S. 355, 1975.
- 61) Stilling-Hertel: Stillings pseudoisochromatische Tafeln zur Prüfung des Farbensinnes nach Prof. Hertel. G.-Thieme-Verlag, 1929.
- 62) Straub W.: Ophthalmologische Untersuchungsmethoden I und II. Enke-Verlag, S. 369 ff., 1970.

Lebenslauf:

Am 9.4.1955 als ältester Sohn des Studienrates Herbert Nickl und seiner Ehefrau Euphrosine, geb. Sappel, in München geboren. 1961 bis 1965 Besuch der Martin-Kneidl-Volksschule, Grünwald bei München. Nach der vierten Klasse Übertritt ins humanistische Theresiengymnasium, München, 1974 Abitur am neusprachlichen Albert-Einstein-Gymnasium in München. 1974 bis 1981 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität, München, währenddessen Aufnahme in die Studienstiftung des Deutschen Volkes. 1981 Heirat mit Friederike Geupel, Diplommathematikerin, Geburt der Tochter Eva. 1982 Erlangung der Approbation, Arbeit als Assistenzarzt an der Diakonissenanstalt München. 1983 Umzug nach Passau, 1984 Mitarbeit in der Praxis Dres. Albrecht in Bad Füssing, Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik der LVA Niederbayern in Kohlbruck bei Passau. 1985 Geburt der Tochter Hannah, Assistenzarzt in der orthopädischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Passau. 1986 Mitarbeit in der Praxis Dr. Haßfurter, Bad Füssing. 1987 Niederlassung als praktischer Arzt ebenda.

